

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類 <b>C07K 14/415, 7/08, A61K 38/02, 39/36, G01N 33/53</b>	A1	(11) 国際公開番号 <b>WO97/47648</b>
		(43) 国際公開日 1997年12月18日(18.12.97)
(21) 国際出願番号 <b>PCT/JP97/02031</b>		(81) 指定国 CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) 国際出願日 <b>1997年6月12日(12.06.97)</b>		添付公開書類 国際調査報告書
(30) 優先権データ 特願平8/153527 1996年6月14日(14.06.96) JP		(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治乳業株式会社 (MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD.)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋2丁目3番6号 Tokyo, (JP)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 紀 光助(KINO, Kohsuke)[JP/JP] 大力一雄(DAIRIKI, Kazuo)[JP/JP] 〒250 神奈川県小田原市成田540番地 明治乳業株式会社 ヘルスサイエンス研究所内 Kanagawa, (JP)		(74) 代理人 弁理士 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsuhi et al.) 〒300 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)

(54) Title: T CELL EPITOPE PEPTIDE

(54) 発明の名称 T細胞エピトープペプチド

(57) Abstract

The T cell epitope site on a Japanese cypress (*binoki*) pollen allergen molecule has been identified by stimulating a T cell line established from a patient suffering from Japanese cypress pollen allergy with an overlap peptide covering the primary structure of the Japanese cypress pollen allergen. The peptide is useful in the immunotherapy or diagnosis of spring tree pollinosis including Japanese cypress pollinosis having cross reactivity with Japanese cypress pollen.

(57) 要約

ヒノキ花粉症患者から樹立したT細胞ラインを、ヒノキ花粉アレルゲンの一次構造をカバーするオーバーラップペプチドで刺激することにより、ヒノキ花粉アレルゲン分子上のT細胞エピトープ部位を同定した。本発明のペプチドは、ヒノキ花粉と交差反応性を持つスギ花粉症患者も含めた春期樹木花粉症に対するペプチド免疫療法や、春期樹木花粉症の診断に有用である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード

A L	アルバニア	E S	スペイン	L R	リベリア	S G	ジンガポール
A M	アルメニア	F I	フィンランド	L S	レソト	S I	クロヴェニア
A T	オーストリア	F R	フランス	L T	リトアニア	S K	スロヴァキア共和国
A U	オーストラリア	G A	ガボン	L U	ルクセンブルグ	S L	シェラレオネ
A Z	オーストライアン	G B	英國	L V	ラトヴィア	S N	セネガル
B A	ボズニア・ヘルツェゴビナ	G E	グルジア	M C	モナコ	S Z	スワジラント
B B	バルバドス	G H	ガーナ	M D	モルドバ共和国	T D	チャード
B E	ベルギー	G M	ガンビア	M G	マダガスカル	T G	トーゴ
B F	ブルガリア・ファソ	G N	ギニア	M K	マケドニア旧ユーゴス	T J	タジキスタン
B G	ブルガリア	G R	ギリシャ	H U	ラヴィア共和国	T M	トルクメニスタン
B J	ベナン	H U	ハンガリー	M L	マリ	T R	トルコ
B R	ブルガル	I D	インドネシア	M N	モンゴル	T T	トリニダード・トバゴ
B Y	ブルーシ	I E	アイルランド	M R	モーリタニア	U A	ウクライナ
C A	カナダ	I L	イスラエル	M W	マラウイ	U G	ウガンダ
C F	中央アフリカ共和国	I S	アイスランド	M X	メキシコ	U S	米国
C G	コンゴー	I T	イタリア	N E	ニジエール	U Z	ウズベキスタン
C H	スイス	J P	日本	N L	オランダ	V N	ヴィエトナム
C I	コート・ジボアール	K E	ケニア	N O	ノルウェー	Y U	ユーロピア
C M	カムルーン	K G	キルギスタン	N Z	ニュージーランド	Z W	ジンバブエ
C N	中国	K P	朝鮮民主主義人民共和国	P L	ポーランド		
C U	キューバ	K R	大民國	P T	ポルトガル		
C Z	チェコ共和国	K Z	カザフスタン	R O	ルーマニア		
D E	ドイツ	L C	セントルシア	R U	リッダ連邦		
D K	デンマーク	L I	リビテンニヨタイン	S D	スードン		
E E	エストニア	L K	スリランカ	S E	スウェーデン		

## 明細書

### T細胞エピトープペプチド

#### 技術分野

本発明は、花粉アレルゲンのT細胞エピトープペプチド及び当該ペプチドを有効成分とする、春期花粉症に対するペプチド免疫療法用組成物に関する。

#### 背景技術

全国民の約10%が苦しめられているスギ花粉を代表とする春期花粉症はさらに増加の傾向にあり、社会的にも注目される疾病の一つとなっている。

一般に、花粉症の発症・持続期間は花粉の飛散時期と一致するが、スギ花粉飛散時期が過ぎてもなお症状が持続する例がかなりある。これは、スギ花粉症患者の大多数がヒノキ花粉にも同時に感作されているため、スギ花粉飛散時期に遅れて飛散するヒノキ花粉にも反応して有症期間が長く続いためとされている。

すなわち、スギとヒノキ花粉は共通の抗原性を持ち（井出武等、アレルギー臨床11、174～178、1991）、IgE抗体に対するスギ、ヒノキ間の交差反応性が示されており(Taniai M. et al.: Mol. Immunol. 30, 183～189, 1993)、春期花粉症患者のアレルゲン特異的IgE抗体陽性率はスギが83.5%、ヒノキが80.0%、スギ・ヒノキ両者が76.4%であり（岡野光博等、アレルギー43、1179～1184、1994）、スギ花粉症患者の60%がヒノキ花粉特異的IgE抗体を保有している（齐藤洋三、治療78、1571～1576、1996）等の報告から、スギ花粉症患者はヒノキ花粉でも発症し、その逆もあり得ることが、一般的な認識となっている。

花粉症に対する予防・治療法としては、花粉症が花粉アレルゲン（アレルギーを引き起こす抗原のことで、本質的に抗原と同じ）と、それに特異的なIgE抗体との抗原抗体反応から引き起こされる即時型の典型的なI型アレルギーであることか

ら、I型アレルギーの発症メカニズムに理論的に対応した予防・治療法が行われている。

I型アレルギーの発症メカニズムの概要は以下の通りである。

体内に侵入した抗原は、抗原提示細胞によりヘルパーT細胞に抗原提示され、その結果、B細胞が成熟して抗体産生細胞となり、抗原特異的IgE抗体を產生する。このIgE抗体は、肥満細胞表面に結合する。次に新たに抗原が入ってくると、抗原は肥満細胞表面のIgE抗体に結合し、その刺激で、肥満細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質が放出され、アレルギー症状が引き起こされる。

アレルギー症状に至るこれらの経過に対応した予防・治療法として、1)アレルギー発症の原因となる抗原の回避、2)抗ヒスタミンに代表される薬物療法、3)アレルゲンによる減感作療法、の3つの主要な予防・治療法が用いられている。しかしながら、1)は現実には実施困難であり、2)はあくまでも対症療法であり、3)は唯一アレルギーの根本治療を期待できるが、効果の点で確実性に欠け、アナフィラキシーなどの重大な副作用を伴う危険性がある。

このようなことから、最近アレルゲンのT細胞エピトープペプチドを用いたペプチド免疫療法が、アレルギーの予防・治療に試みられるようになってきている。T細胞エピトープは、アレルギーの臨床症状の原因となるタンパク質アレルゲンに対する免疫応答の開始及び持続に関与する。これらのT細胞エピトープは、抗原提示細胞表面のHLAクラスII分子に結合して関連T細胞サブポピュレーションを刺激することにより、ヘルパーT細胞のレベルで初期事象の引き金を引くと考えられる。この初期事象は、T細胞増殖、リンホカイン分泌、局所性炎症反応、増殖した免疫細胞の炎症部位への移動及び抗体産生へ導くB細胞カスケードへの活性化を引き起こす。これらの抗体のイソ型であるIgE抗体は、アレルギー発症・持続に基本的に重要であり、その產生は上記カスケードの初期に、ヘルパーT細胞のレベルで分泌されたリンホカインの性質により影響を受ける。T細胞エピトープは、T細胞レセプターによる認識の基本要素又は最小単位であり、このエピトープはレセプタ

ーを認識する必須のアミノ酸を含んでいる。T細胞エピトープペプチドを用いて、免疫抑制の要であるヘルパーT細胞の応答を制御することはアレルギー炎症の治療につながると考えられる。

例えば、T細胞エピトープペプチドを用いたアレルギーの治療剤として、ネコのアレルゲンのT細胞エピトープを含む治療用組成物（特表平7-505365号公報）、スギ花粉Cry j 1のT細胞エピトープペプチドを用いた治療組成物（特表平8-502163号公報）、スギ花粉アレルゲンCry j 1とCry j 2のT細胞エピトープをつないだ多重エピトープペプチド（特願平8-80702号）等がある。ヒノキ花粉については、その主アレルゲンCha o 1が分子量45KDと50KDであり、等電点がいずれも6.8であり、5%の糖を含むタンパクからなるとの報告（井出武他：日本花粉学会誌、34、39、1988）はあるが、その一次構造は不明であり、そのため、アレルゲン分子上のT細胞エピトープ部位も同定されていない。最近、本発明者らは、ヒノキ花粉アレルゲンの遺伝子クローニングに成功し、当該アレルゲンにはCha o 1の他にCha o 2が存在することを明らかにし、Cha o 1とCha o 2それぞれの一次構造を決定した（特願平6-335089号）。

### 発明の開示

スギとヒノキ花粉の飛散期は一致する時期（混在期間）があり、さらに両者は、共通の抗原性を持つことから、スギ・ヒノキ花粉による症状は明確には区別が付かない。しかし、スギ花粉の飛散期を過ぎてもなお症状が持続したり、新たに症状が発現する例があり、この時期の空中花粉の多くがヒノキ花粉であることから、これらの症状はヒノキ花粉によるものと考えられる。スギよりもヒノキの植林が進められている現状から、ヒノキ花粉の飛散量は年々増加しており、将来はスギ花粉の飛散量を上回ると考えられる。従って、スギ花粉症のみでなく、ヒノキ花粉症も含めた春期樹木花粉症に対する、総合的な根本的予防・治療方法の確立が望まれている。T細胞エピトープペプチドを用いた免疫療法はアレルギーの根

本的治療につながると期待され、既にスギ花粉症に対しては上記のように当該免疫療法がいくつか報告されているが、ヒノキ花粉症についての報告及びスギ・ヒノキを含めた春期樹木花粉症についての報告は全くない。

このような状況から、本発明は、ヒノキ花粉症に対するペプチド免疫療法に有用なT細胞エピトープペプチドを提供することを課題とする。さらに、本発明は、ヒノキ花粉と交差反応性を持つスギ花粉症患者も含めた春期樹木花粉症患者に対するペプチド免疫療法に有用なT細胞エピトープペプチドを提供することを課題とする。

本発明者らは、ヒノキ花粉症患者から樹立したT細胞ラインを、ヒノキ花粉アレルゲンの一次構造をカバーする合成オーバーラップペプチドで刺激することにより、ヒノキ花粉アレルゲン分子上のT細胞エピトープ部位を同定し、上記課題を解決した。

すなわち、本発明は、具体的には、特許請求の範囲の各請求項に記載された発明からなる。以下本発明を詳細に説明する。

本発明者らが解明したヒノキ花粉アレルゲンの主要アレルゲンCha o 1（成熟タンパク質）のアミノ酸配列（特願平6-335089号に記載のもの）を配列番号：1に、Cha o 2のアミノ酸配列を配列番号：2にそれぞれ示す。Cha o 1のアミノ酸配列はスギ花粉アレルゲンCry j 1と80%相同であり、Cha o 2は同じくスギ花粉アレルゲンCry j 2と75%相同である。

花粉、ダニ、蜂毒由來の個々のアレルゲンには、多数のアミノ酸置換が見出されており、それらは互いにイソアレルゲン(isoallergen)と呼ばれている。例えば、カバの木花粉Bet v 1は、11種類のイソアレルゲンが分離され、互いに2~15%の範囲でアミノ酸配列が異なっている(Swoboda, I. et al.: J. Biol. Chem. 270: 2607~2613, 1995)。又、Cry j 2については、現時点では、成熟タンパク部分で6個のアミノ酸置換が見られる2つのイソアレルゲンが存在する（特開平8-47392号、特開平7-170986号公報）。Cha o 1、Cha o 2についても、イソアレルゲンが

存在し得ることは当業者には容易に予想されることであり、そのようなイソアレルゲンも、本発明でいうCha o 1、Cha o 2に含まれる。

スギ科植物は9属に分類され、ヒノキ科植物は7属に分類されるが、スギ科のスギ、セコイア、メタセコイア、ユウヤマキ（独立した科、スギ科、又はマツ科という説がある）とヒノキ科のヒノキ、サワラ、コノテガシワ、ネズミサシ、ビヤクシンとの間には、アレルゲンに交差反応性があるとの報告があり（井出武等、アレルギーの臨床11、174～178、1991）、スギアレルゲンとヒノキアレルゲンとは広く交差反応性を行すると考えられる。従って、本発明のペプチドの多くはヒノキ花粉症のみならず、スギ花粉症にも有効であると考えられる。

本発明のT細胞エピトープペプチドを得るために、Cha o 1及びCha o 2の一次構造をカバーする適当な長さのアミノ酸（12～20残基）からなるオーバーラップペプチドを合成する。本発明のペプチドは、春期樹木花粉症患者由来のT細胞の活性を刺激及び／又は抑制する作用を有する。即ち、本発明のペプチドは、T細胞増殖又はリンホカイン分泌等のT細胞応答を誘導することができ、及び／又はT細胞アネルギー（不応答）を誘導することができる。T細胞増殖を指標としてアレルゲン分子上のT細胞エピトープ部位を同定する場合は、特開平8-47392号公報に記載の方法に準じて、ヒノキ花粉症患者の末梢血リンパ球からCha o 1及びCha o 2に特異的に反応するT細胞ライン又はT細胞クローンを患者毎に樹立し、当該T細胞ライン又はT細胞クローンを上記オーバーラップペプチドの個々のペプチドの存在下で培養し、ペプチドに対するT細胞増殖、例えば、細胞内への [<sup>3</sup>H] チミジン取り込みを測定し、刺激係数を算出することにより同定する。ここで用いるT細胞応答の刺激係数（Stimulation Index、SI）は、ペプチド存在下で細胞内へ取り込まれた [<sup>3</sup>H] チミジンの放射能のcpmを、ペプチド非存在下（対照）のcpmで除したものとして計算される。この結果を用いて、患者群について各ペプチドに対する平均刺激係数を計算する。このようにT細胞応答を誘発し、及び／又はT細胞アネルギーを誘導することが見出されたペプチドを、T細胞刺激活性を有するペプチドと

定義する。本発明の好適なT細胞エピトープペプチドは、T細胞刺激活性を有し、従って少なくとも一つのT細胞エピトープを含み、例えば、図1のCha o 1のペプチド（図2、図3、配列番号：3～37に具体的に示す）のうち、ペプチド番号#1～2（配列番号：4）、#1-4（配列番号：6）、#1-5（配列番号：7）、#1-6（配列番号：8）、#1-7（配列番号：9）、#1-8（配列番号：10）、#1-10（配列番号：12）、#1-11（配列番号：13）、#1-12（配列番号：14）、#1-14（配列番号：16）、#1-15（配列番号：17）、#1-16（配列番号：18）、#1-19（配列番号：21）、#1-20（配列番号：22）、#1-21（配列番号：23）、#1-22（配列番号：24）、#1-23（配列番号：25）、#1-24（配列番号：26）、#1-25（配列番号：27）、#1-26（配列番号：28）、#1-27（配列番号：29）、#1-30（配列番号：32）、#1-31（配列番号：33）、#1-32（配列番号：34）、#1-33（配列番号：35）及び#1-34（配列番号：36）（図4）、或いは図5のCha o 2のペプチド（図6、図7、配列番号：38～88に具体的に示す）のうちペプチド番号#2-5（配列番号：42）、#2-7（配列番号：44）、#2-8（配列番号：45）、#2-9（配列番号：46）、#2-10（配列番号：47）、#2-11（配列番号：48）、#2-12（配列番号：49）、#2-13（配列番号：50）、#2-14（配列番号：51）、#2-15（配列番号：52）、#2-16（配列番号：53）、#2-17（配列番号：54）、#2-18（配列番号：55）、#2-19（配列番号：56）、#2-20（配列番号：57）、#2-21（配列番号：58）、#2-22（配列番号：59）、#2-23（配列番号：60）、#2-24（配列番号：61）、#2-25（配列番号：62）、#2-26（配列番号：63）、#2-27（配列番号：64）、#2-30（配列番号：67）、#2-31（配列番号：68）、#2-32（配列番号：69）、#2-33（配列番号：70）、#2-34（配列番号：71）、#2-35（配列番号：72）、#2-36（配列番号：73）、#2-37（配列番号：74）、#2-38（配列番号：75）、#2-40（配列番号：77）、#2-41（配列番号：78）、#2-42（配列番号：79）及び#2-43（配列番号：80）（図8）に示されるペプチドを含み、さらに好適なペプチドは平均刺激係数が2.0以上のものを含み、例えば図1のペプチド

のうちペプチド番号#1-2（配列番号：4）、#1-7（配列番号：9）、#1-8（配列番号：10）、#1-20（配列番号：22）、#1-22（配列番号：24）、#1-24（配列番号：26）、#1-26（配列番号：28）、#1-32（配列番号：34）、#1-33（配列番号：35）及び#1-34（配列番号：36）に示されるペプチド、或いは図5のペプチドのうちペプチド番号#2-10（配列番号：47）、#2-20（配列番号：57）、#2-21（配列番号：58）、#2-40（配列番号：77）、#2-41（配列番号：78）、#2-42（配列番号：79）及び#2-43（配列番号：80）に示されるペプチドを含む。さらに又、好適なペプチドは、重要度指数が少なくとも100以上のものを含み、例えば図1のペプチドのうちペプチド番号#1-7（配列番号：9）、#1-22（配列番号：24）、#1-32（配列番号：34）及び#1-33（配列番号：35）に示されるペプチド、或いは図5のペプチドのうちペプチド番号#2-10（配列番号：47）、#2-20（配列番号：57）、#2-40（配列番号：77）、#2-41（配列番号：78）、#2-42（配列番号：79）及び#2-43（配列番号：80）に示されるペプチドを含む。ここで重要度指数とは、あるペプチドの平均刺激係数に、当該ペプチドにT細胞応答を示す患者の出現頻度（%）を乗じたものである。

正確なエピトープを同定するには、T細胞刺激活性を有し、従って少なくとも一つのT細胞エピトープを含むペプチドを、そのペプチドのアミノ末端又はカルボキシ末端何れかのアミノ酸残基の欠失等によって改変し、その改変したペプチドに対するT細胞刺激活性の変化を調べる。又、重複領域を共有する二つ以上のペプチドがT細胞刺激活性を示す場合は、このようなペプチドの全部もしくは一部を含む新たなT細胞エピトープペプチドを作製し、同様にT細胞刺激活性を測定することができる。

本発明のT細胞エピトープペプチドは、Cry j 1又はCry j 2とのT細胞交差反応性により免疫学的に関連していると考えられる。すなわち、1)Cha o 1とCry j 1はアミノ酸配列が80%相同であり、Cha o 2とCry j 2は75%相同であること、2)本発明の実施例5で同定されたCha o 1のT細胞エピトープペプチド#1-2（成熟型

Cha o 1のアミノ酸配列番号：11～30に対応）と、Cry j 1のT細胞エピトープペプチドCJI-1（成熟型Cry j 1のアミノ酸番号11～30に対応、特表平8-502163号公報／図13）とは、2カ所のアミノ酸を除いてアミノ酸配列が一致していること（Cha o 1の12番目のAlaはCJI-1ではSer、Cha o 1の15番目のAspはCJI-1ではAla）、3)スギとヒノキ花粉は共通の抗原性を持つ。このことから、本発明のT細胞エピトープの由来はヒノキに限定されず、また、本発明のT細胞エピトープはヒノキ花粉症のみならずスギ花粉症にも有効であると考えられる。

又、本発明のT細胞エピトープペプチドについて、T細胞レセプターの認識にかかるアミノ酸残基を公知の技術（例えば、当該アミノ酸残基の置換によるT細胞刺激活性の変化の測定）を用いて決定し、T細胞レセプターとの相互作用に必須であることが示されたそれらのアミノ酸残基を他のアミノ酸に置換し、抗原特異的にT細胞の刺激活性をアレルギー炎症を抑制する方向（T細胞反応性の増大、リンホカインの産生パターンの変化又はアネルギー等）に制御することができる。例えば、ヒトのアレルギーモデルにおいて、スギ花粉Cry j 1のT細胞エピトープペプチド上のT細胞認識部位のアミノ酸1個を他のアミノ酸に（399番目のThrをValに）置換したアナログペプチドは、T細胞増殖反応及びIL-4産生量は野生型ペプチドと差はなかったが、IgE抗体産生を抑制するIFN- $\gamma$ の産生量は増加したとの報告がある（Ikagawa, S. et al.: J. Aller. Clin. Immunol. 97, 54～64, 1996）。さらに、HLAクラスII分子の結合モチーフは、1～2個のアミノ酸を介して飛び石状に配列する3～5個のアミノ酸残基からなっており、これらが数種類の特定のアミノ酸である場合にペプチドはHLAクラスII分子に結合することが明らかになっている（Matsushita, S. et al.: J. Exp. Med. 180: 877～883, 1994）ことから、本発明のT細胞エピトープペプチドの、HLAクラスII分子との相互作用に必須なアミノ酸残基を公知技術を用いて決定し当該アミノ酸残基（HLAクラスII分子結合モチーフ）を他のアミノ酸に置換し、アレルギー炎症を抑制することができる。さらに又、本発明のT細胞エピトープペプチドの溶解度を増し、治療もしくは予防効果又

は安定性を増大させる目的で当該ペプチドを改変することができる。これらの改変には、アミノ酸置換、欠失又は付加等が含まれる。

さらに本発明において、好適なT細胞エピトープペプチドは、IgE抗体に結合しないか、結合するにしても当該ペプチドが由来する天然のヒノキ花粉アレルゲンがIgE抗体に結合するよりも実質的に低い程度で結合する。

本発明のT細胞エピトープペプチドは、少なくとも7アミノ酸残基を含むことが好ましい。また、これらの領域をカテプシン又はトリプシンなどの酵素切斷に感受性のArg-Arg又はLys-Lysなどのリンカーによりつないで、抗原提示細胞によるプロセッシングに対する感受性を増加させ、一つ以上のT細胞エピトープを含むペプチドの部分を生成させることができる。又、本発明のT細胞エピトープは、Cry j 1 T細胞エピトープペプチド（特表平8-502163号公報）及び／又はCry j 2 T細胞エピトープペプチド（特開平8-47392号公報）等の他のペプチドと組み合わせて用いることができる。

本発明の少なくとも一つのT細胞エピトープを含むペプチドは、ヒノキ花粉アレルゲンに感受性の個人及び／又はヒノキとスギ花粉アレルゲンの両者に感受性の個人に投与したとき、その個人のアレルゲンに対するアレルギー応答を調節することができるので、ペプチド免疫療法に有用である。特に本発明のT細胞エピトープペプチドとスギ花粉T細胞エピトープペプチドを組み合せたものは、スギ・ヒノキに代表される春期樹木花粉症患者に対するペプチド免疫療法に有用である。

本発明のT細胞エピトープペプチドは、ヒノキ花粉アレルゲン又は当該アレルゲンと免疫学的に交差反応性のある他の樹木花粉により引き起こされる花粉症診断用の試薬としても用いることができる。すなわち、患者末梢血リンパ球に当該ペプチドを約 $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ ～ $1\text{mg}/\text{ml}$ 好ましくは約 $1\sim 300\mu\text{g}/\text{ml}$ 加え、1週間培養した後、 $[^3\text{H}]$ チミジンのリンパ球への取り込み量を測定し評価することにより、花粉症の診断が可能となる。又、本発明のT細胞エピトープペプチドはT細胞機能、T細胞増殖又はこれらの組み合せを評価するのにも用いることもできる。

本発明のT細胞エピトープペプチドを組換えDNA技術で合成する場合は、当該ペプチドをコードする配列を有する核酸で形質転換した宿主細胞をその細胞に適した培地で培養し、その培養上清から又は宿主細胞から当該ペプチドを当業者に公知の技術を用いて合成することができる。宿主としては、大腸菌、酵母、哺乳動物細胞等を用いることができる。

本発明のT細胞エピトープペプチドを、花粉症患者に対するペプチド免疫療法に使用する場合は、製薬上許容しうる適当な希釈剤、担体と組み合わせて使用することができる。花粉症患者は、ヒノキ花粉アレルゲンと免疫学的に交差反応性を示すスギ花粉アレルゲン患者を含む。投与方法には、注射（皮下、静脈注射等）、点眼、点鼻、経口、吸入、経皮などの簡便な方法を用いることができ、投与量としては、注射による場合は、当該ペプチドを1投与量単位当たり、好ましくは約1μg～30mg、さらに好ましくは約20μg～10mgを投与する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、ヒノキ花粉アレルゲンCha o 1におけるT細胞エピトープペプチド及び当該ペプチドの重要度指数を示す。

図2は、Cha o 1のオーバーラップペプチド（#1-1～#1-28）を示す。

図3は、Cha o 1のオーバーラップペプチド（#1-29～#1-35）を示す。

図4は、Cha o 1のT細胞エピトープを含むペプチドを示す。

図5は、ヒノキ花粉アレルゲンCha o 2におけるT細胞エピトープペプチド及び当該ペプチドの重要度指数を示す。

図6は、Cha o 2のオーバーラップペプチド（#2-1～#1-27）を示す。

図7は、Cha o 2のオーバーラップペプチド（#2-28～#1-51）を示す。

図8は、Cha o 2のT細胞エピトープを含むペプチドを示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施例を記載するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

#### [実施例 1] オーバーラップペプチドの合成

ヒノキ花粉アレルゲンCha o 1（配列番号：1）及びCha o 2（配列番号：2）のアミノ酸配列に基づいて、それぞれ10残基のオーバーラップ部分を含む20残基のオーバーラップペプチド（#1-35（配列番号37）及び#2-51（配列番号：88）は14残基）を、ペプチド合成機PSSM-8（島津製作所）を用いて、Fmoc法で合成した。オーバーラップペプチドは、Cha o 1では35種類（図1／配列番号：3～37）、Cha o 2では51種類であった（図5／配列番号：38～88）。合成したペプチドは全てODSカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で精製し、純度は90%以上であった。精製物はLASERMAT 2000 (Finnigan MAT Ltd.) でそれぞれの分子量を確認した。

#### [実施例 2] 組換えタンパクの大腸菌での発現

ヒノキ花粉抗原をコードするCha o 1のcDNA又はCha o 2のcDNAがクローン化されているプラスミドDNA（特願平6-335089号）から、PCRによりcDNAを増幅し、末端に制限酵素の認識部位を付与した。このDNA断片をヒスチジンタグ結合タンパク発現ベクターpQE9に挿入し、大腸菌M15(pREP4)の形質転換を行った。アンピシリン耐性のクローンについて導入遺伝子の発現をSDS-ポリアクリラミドゲル電気泳動で確認した。発現タンパクはNi-NTAアガロース親和性カラムで精製した。

#### [実施例 3] T細胞ラインの樹立

Cha o 1に関するT細胞ラインの樹立は次のようにして行った。即ち、19名のAla STAT（日本DPCコーポレーション）又はCAP-RAST（ファルマシア）ヒノキ陽性患者の末梢血由来リンパ球をフィコールーパック（Ficoll-Paque）比重遠心法を用いて分離した。このリンパ球（ $2 \times 10^6$ 個）を2mlの同一患者の血漿（10%）又はヒトAB型血清（20%、萬邦通商）添加 RPMI1640培地（GIBCO社）に懸濁し、実施例2で得られた10～30μg/mlの組換えCha o 1又は実施例1で得られたオーバーラッ

ペプチド混合物 (0.01~1 $\mu$ M) と共に24穴プレート上で3~10日間培養した (37°C、CO<sub>2</sub>インキュベーター、TABAI社)。Cha o 1刺激を受けて活性化されたT細胞が顕微鏡下で確認できた時点でのIL-2 (ベーリンガーマンハイム社) を添加し、一晩培養した。翌日からは20U/mlのIL-2、10%又は20%ヒトAB型血清添加 RPMI1640培地で毎日培地を交換しながら約10日間培養し、増殖したT細胞ラインの特異性を調べた後、一部を凍結保存した。また、Cha o 2に関するT細胞ラインの樹立は20名のヒノキ花粉症患者について同様の方法で行った。

#### [実施例4] 抗原提示細胞の樹立

抗原提示細胞としてEBウイルス (Epstein-Barr virus、EBV) をBリンパ球に感染させトランスフォーメーションを引き起こさせたリンパ芽球様細胞株 (B細胞株) を樹立し使用した。即ち、まずEBV産生B-95-8細胞 (マーモセット、ATCC CRL1612) を非効化ウシ胎児血清 (FCS、GIBCO社製) 20%添加RPMI1640培地で培養し、その培養上清を0.22 $\mu$ m滅菌用フィルターでろ過し、-80°Cで凍結保存した。次にヒノキ花粉症患者のリンパ球 ( $2 \times 10^6$ 個) にEBV液1mlを加え37°Cで30分感染させた。EBV感染細胞を2回洗浄後、サイクロスボリン (サンド薬品) 最終濃度200ng/ml添加20% FCS-RPMI1640培地で約20日間培養した。細胞塊が肉眼で観察できるようになった後は20% FCS-RPMI 1640培地でさらに約20日間培養し、その後使用するまで細胞を凍結保存した。

#### [実施例5] T細胞エピトープペプチドの同定

実施例4で樹立した培養B細胞株を50 $\mu$ g/mlのマイトマイシンC (サンド薬品) で30分処理するか、又はX線照射 (50gray) した後、RPMI1640培地で4回洗浄した。このB細胞を96穴プレートに播種 (10,000個/ウェル) した後、Cha o 1及びCha o 2に関して最終濃度10 $\mu$ g/mlの組換え体を加えた。(対照群としては最終濃度10 $\mu$ g/mlの溶連菌細胞壁抗原 (SCW) 、最終濃度10 $\mu$ g/mlのキャンディダ・アルビカンス(Candida Albicans)抗原 (CA) 、最終濃度1 $\mu$ g/mlのツベルクリン(Tuberculin)抗原 (PPD) を加えた。) その後B細胞株を樹立した同一患者のT細胞ライン

(20,000個/ウェル)を各ウェルに播種し48時間培養後 $0.5\mu\text{Ci}$  [ $^3\text{H}$ ] チミジンをウェルに添加しさらに16時間培養した。細胞をセルハーベスター(ベルトールド)を用いてガラスフィルター上に捕集後、細胞内に取り込まれた [ $^3\text{H}$ ] チミジン量を液体シンチレーションカウンターにて測定し、細胞増殖応答を確認した。

T細胞ラインがCha o 1又はCha o 2に特異的に増殖応答することを確認後、実施例3で樹立されたT細胞ラインを用いて上記と同様の手法で各オーバーラップペプチド(最終濃度 $1\mu\text{M}$ )に対するT細胞ラインの増殖応答を見た。オーバーラップペプチドに対するT細胞ラインの増殖応答の平均刺激係数、出現頻度及びそれから算出された重要度指数の結果を図1及び図5に示す。

また、#2-11および#2-12の配列中の1アミノ酸を置換した変異配列(それぞれ、配列番号:89、90)に対するT細胞ライン(N=17)の増殖応答を調べた。これらの2つの変異配列のT細胞刺激活性は、それぞれ平均刺激係数が1.6、1.2、出現頻度が16%、11%、重要度指数が25.6、13.2であった。このように、本発明のT細胞エピトープペプチドは、一つ又は複数のアミノ酸が変異してもT細胞刺激活性を保持しており、さらに活性が上昇することもあることが示された。

#### 産業上の利用の可能性

本発明はヒノキ花粉主要アレルゲンであるCha o 1の少なくとも一つのT細胞エピトープを含むペプチド及びCha o 2の少なくとも一つのT細胞エピトープを含むペプチドを提供する。さらに本発明は、当該ペプチドと免疫学的にT細胞交差反応性を示す他の樹木花粉のペプチド断片を含む。これらのペプチドは、スギ・ヒノキ花粉に代表される春期樹木花粉症のペプチド免疫療法に有用である。

## 配列表

配列番号：1

配列の長さ：354

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：タンパク質

## 配列

Asp	Asn	Pro	Ile	Asp	Ser	Cys	Trp	Arg	Gly	Asp	Ala	Asn	Trp	Asp	Gln
5							10						15		
Asn	Arg	Met	Lys	Leu	Ala	Asp	Cys	Ala	Val	Gly	Phe	Gly	Ser	Ser	Ala
		20					25						30		
Met	Gly	Gly	Lys	Gly	Gly	Ala	Phe	Tyr	Thr	Val	Thr	Ser	Ser	Asp	Asp
		35				40					45				
Asp	Pro	Val	Asn	Pro	Ala	Pro	Gly	Thr	Leu	Arg	Tyr	Gly	Ala	Thr	Arg
		50				55				60					
Glu	Arg	Ser	Leu	Trp	Ile	Ile	Phe	Ser	Lys	Asn	Leu	Asn	Ile	Lys	Leu
		65				70			75				80		
Asn	Met	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ala	Gly	Asn	Lys	Thr	Ile	Asp	Gly	Arg	Gly
						85			90			95			
Ala	Glu	Val	His	Ile	Gly	Asn	Gly	Gly	Pro	Cys	Leu	Phe	Met	Arg	Thr
						100			105			110			
Val	Ser	His	Val	Ile	Leu	His	Gly	Leu	Asn	Ile	His	Gly	Cys	Asn	Thr
						115			120			125			
Ser	Val	Ser	Gly	Asn	Val	Leu	Ile	Ser	Glu	Ala	Ser	Gly	Val	Val	Pro
									130			140			
Val	His	Ala	Gln	Asp	Gly	Asp	Ala	Ile	Thr	Met	Arg	Asn	Val	Thr	Asp

145	150	155	160	
Val Trp Ile Asp His Asn Ser Leu Ser Asp Ser Ser Asp Gly Leu Val				
	165	170	175	
Asp Val Thr Leu Ala Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser Asn Asn His Phe				
	180	185	190	
Phe Asn His His Lys Val Met Leu Leu Gly His Ser Asp Ile Tyr Ser				
	195	200	205	
Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe Asn Gln Phe Gly Pro				
	210	215	220	
Asn Ala Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr Gly Leu Ile His Val				
	225	230	235	240
Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Ser Ile Tyr Ala Ile Gly Gly Ser				
	245	250	255	
Ser Asn Pro Thr Ile Leu Ser Glu Gly Asn Ser Phe Thr Ala Pro Asn				
	260	265	270	
Asp Ser Asp Lys Lys Glu Val Thr Arg Arg Val Gly Cys Glu Ser Pro				
	275	280	285	
Ser Thr Cys Ala Asn Trp Val Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn				
	290	295	300	
Asn Gly Ala Tyr Phe Val Ser Ser Gly Lys Asn Glu Gly Thr Asn Ile				
	305	310	315	320
Tyr Asn Asn Asn Glu Ala Phe Lys Val Glu Asn Gly Ser Ala Ala Pro				
	325	330	335	
Gln Leu Thr Lys Asn Ala Gly Val Leu Thr Cys Ile Leu Ser Lys Pro				
	340	345	350	
Cys Ser				

配列番号：2

配列の長さ：514

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：タンパク質

配列

Met Gly Met Lys Phe Met Ala Ala Val Ala Phe Leu Ala Leu Gln Leu

5 10 15

Ile Val Met Ala Ala Ala Glu Asp Gln Ser Ala Gln Ile Met Leu Asp

20 25 30

Ser Asp Ile Glu Gln Tyr Leu Arg Ser Asn Arg Ser Leu Lys Lys Leu

35 40 45

Val His Ser Arg His Asp Ala Ala Thr Val Phe Asn Val Glu Gln Tyr

50 55 60

Gly Ala Val Gly Asp Gly Lys His Asp Ser Thr Glu Ala Phe Ala Thr

65 70 75 80

Thr Trp Asn Ala Ala Cys Lys Lys Ala Ser Ala Val Leu Leu Val Pro

85 90 95

Ala Asn Lys Lys Phe Phe Val Asn Asn Leu Val Phe Arg Gly Pro Cys

100 105 110

Gln Pro His Leu Ser Phe Lys Val Asp Gly Thr Ile Val Ala Gln Pro

115 120 125

Asp Pro Ala Arg Trp Lys Asn Ser Lys Ile Trp Leu Gln Phe Ala Gln

130 135 140

Leu Thr Asp Phe Asn Leu Met Gly Thr Gly Val Ile Asp Gly Gln Gly

145                    150                    155                    160  
Gln Gln Trp Trp Ala Gly Gln Cys Lys Val Val Asn Gly Arg Thr Val  
                       165                    170                    175  
Cys Asn Asp Arg Asn Arg Pro Thr Ala Ile Lys Ile Asp Tyr Ser Lys  
                       180                    185                    190  
Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Thr Leu Met Asn Ser Pro Glu Phe His  
                       195                    200                    205  
Leu Val Phe Gly Glu Cys Glu Gly Val Lys Ile Gln Gly Leu Lys Ile  
                       210                    215                    220  
Lys Ala Pro Arg Asp Ser Pro Asn Thr Asp Gly Ile Asp Ile Phe Ala  
                       225                    230                    235                    240  
Ser Lys Arg Phe His Ile Glu Lys Cys Val Ile Gly Thr Gly Asp Asp  
                       245                    250                    255  
Cys Ile Ala Ile Gly Thr Gly Ser Ser Asn Ile Thr Ile Lys Asp Leu  
                       260                    265                    270  
Ile Cys Gly Pro Gly His Gly Ile Ser Ile Gly Ser Leu Gly Arg Asp  
                       275                    280                    285  
Asn Ser Arg Ala Glu Val Ser His Val His Val Asn Arg Ala Lys Phe  
                       290                    295                    300  
Ile Asp Thr Gln Asn Gly Leu Arg Ile Lys Thr Trp Gln Gly Gly Ser  
                       305                    310                    315                    320  
Gly Leu Ala Ser Tyr Ile Thr Tyr Glu Asn Val Glu Met Ile Asn Ser  
                       325                    330                    335  
Glu Asn Pro Ile Leu Ile Asn Gln Phe Tyr Cys Thr Ser Ala Ser Ala  
                       340                    345                    350  
Cys Gln Asn Gln Arg Ser Ala Val Gln Ile Gln Gly Val Thr Tyr Lys

355	360	365
Asn Ile His Gly Thr Ser Ala Thr Ala Ala Ile Gln Leu Met Cys		
370	375	380
Ser Asp Ser Val Pro Cys Thr Gly Ile Gln Leu Ser Asn Val Ser Leu		
385	390	395
Lys Leu Thr Ser Gly Lys Pro Ala Ser Cys Val Asp Lys Asn Ala Arg		
405	410	415
Gly Phe Tyr Ser Gly Arg Leu Ile Pro Thr Cys Lys Asn Leu Arg Pro		
420	425	430
Gly Pro Ser Pro Lys Glu Phe Glu Leu Gln Gln Gln Pro Thr Thr Val		
435	440	445
Met Asp Glu Asn Lys Gly Ala Cys Ala Lys Gly Asp Ser Thr Cys Ile		
450	455	460
Ser Leu Ser Ser Pro Pro Asn Cys Lys Asn Lys Cys Lys Gly Cys		
465	470	475
Gln Pro Cys Lys Pro Lys Leu Ile Ile Val His Pro Asn Lys Pro Gln		
485	490	495
Asp Tyr Tyr Pro Gln Lys Trp Val Cys Ser Cys His Asn Lys Ile Tyr		
500	505	510
Asn Pro		

配列番号：3

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Asn Pro Ile Asp Ser Cys Trp Arg Gly Asp Ala Asn Trp Asp Gln  
1 5 10 15  
Asn Arg Met Lys  
20

配列番号：4

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Ala Asn Trp Asp Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val  
1 5 10 15  
Gly Phe Gly Ser  
20

配列番号：5

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Leu Ala Asp Cys Ala Val Gly Phe Gly Ser Ser Ala Met Gly Gly Lys  
1 5 10 15  
Gly Gly Ala Phe

20

20

配列番号：6

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Ala Met Gly Gly Lys Gly Ala Phe Tyr Thr Val Thr Ser Ser

1

5

10

15

Asp Asp Asp Pro

20

配列番号：7

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Tyr Thr Val Thr Ser Ser Asp Asp Asp Pro Val Asn Pro Ala Pro Gly

1

5

10

15

Thr Leu Arg Tyr

20

配列番号：8

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Val Asn Pro Ala Pro Gly Thr Leu Arg Tyr Gly Ala Thr Arg Glu Arg

1

5

10

15

Ser Leu Trp Ile

20

配列番号：9

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gly Ala Thr Arg Glu Arg Ser Leu Trp Ile Ile Phe Ser Lys Asn Leu

1

5

10

15

Asn Ile Lys Leu

20

配列番号：10

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ile Phe Ser Lys Asn Leu Asn Ile Lys Leu Asn Met Pro Leu Tyr Ile

1

5

10

15

Ala Gly Asn Lys

20

配列番号：1 1

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asn Met Pro Leu Tyr Ile Ala Gly Asn Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly

1

5

10

15

Ala Glu Val His

20

配列番号：1 2

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Thr Ile Asp Gly Arg Gly Ala Glu Val His Ile Gly Asn Gly Gly Pro

1

5

10

15

Cys Leu Phe Met

20

配列番号：1 3

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ile Gly Asn Gly Gly Pro Cys Leu Phe Met Arg Thr Val Ser His Val

1

5

10

15

Ile Leu His Gly

20

配列番号：1 4

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Arg Thr Val Ser His Val Ile Leu His Gly Leu Asn Ile His Gly Cys

1

5

10

15

Asn Thr Ser Val

20

配列番号：1 5

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Leu Asn Ile His Gly Cys Asn Thr Ser Val Ser Gly Asn Val Leu Ile

1 5 10 15

Ser Glu Ala Ser

20

配列番号：16

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Gly Asn Val Leu Ile Ser Glu Ala Ser Gly Val Val Pro Val His

1 5 10 15

Ala Gln Asp Gly

20

配列番号：17

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gly Val Val Pro Val His Ala Gln Asp Gly Asp Ala Ile Thr Met Arg

25

1

5

10

15

Asn Val Thr Asp

20

配列番号：18

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Ala Ile Thr Met Arg Asn Val Thr Asp Val Trp Ile Asp His Asn

1

5

10

15

Ser Leu Ser Asp

20

配列番号：19

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Val Trp Ile Asp His Asn Ser Leu Ser Asp Ser Ser Asp Gly Leu Val

1

5

10

15

Asp Val Thr Leu

20

配列番号：20

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Ser Asp Gly Leu Val Asp Val Thr Leu Ala Ser Thr Gly Val Thr

1

5

10

15

Ile Ser Asn Asn

20

配列番号：21

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser Asn Asn His Phe Phe Asn His His

1

5

10

15

Lys Val Met Leu

20

配列番号：22

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

His Phe Phe Asn His His Lys Val Met Leu Leu Gly His Ser Asp Ile

1 5 10 15

Tyr Ser Asp Asp

20

配列番号：23

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Leu Gly His Ser Asp Ile Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr

1 5 10 15

Val Ala Phe Asn

20

配列番号：24

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe Asn Gln Phe Gly Pro Asn Ala

1 5 10 15

Gly Gln Arg Met

20

配列番号：25

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Phe Gly Pro Asn Ala Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr Gly

1

5

10

15

Leu Ile His Val

20

配列番号：26

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Pro Arg Ala Arg Tyr Gly Leu Ile His Val Ala Asn Asn Asn Tyr Asp

1

5

10

15

Pro Trp Ser Ile

20

配列番号：27

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Ser Ile Tyr Ala Ile Gly Gly Ser

1

5

10

15

Ser Asn Pro Thr

20

配列番号：28

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ser Asn Pro Thr Ile Leu Ser Glu Gly Asn

1

5

10

15

Ser Phe Thr Ala

20

配列番号：29

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

## 配列

Ile Leu Ser Glu Gly Asn Ser Phe Thr Ala Pro Asn Asp Ser Asp Lys  
1 5 10 15  
Lys Glu Val Thr  
20

配列番号：30

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

## 配列

Pro Asn Asp Ser Asp Lys Lys Glu Val Thr Arg Arg Val Gly Cys Glu  
1 5 10 15  
Ser Pro Ser Thr  
20

配列番号：31

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

## 配列

Arg Arg Val Gly Cys Glu Ser Pro Ser Thr Cys Ala Asn Trp Val Trp  
1 5 10 15  
Arg Ser Thr Gln

20

配列番号：3 2

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Cys Ala Asn Trp Val Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly

1

5

10

15

Ala Tyr Phe Val

20

配列番号：3 3

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Ser Phe Asn Asn Gly Ala Tyr Phe Val Ser Ser Gly Lys Asn Glu

1

5

10

15

Gly Thr Asn Ile

20

配列番号：3 4

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Ser Gly Lys Asn Glu Gly Thr Asn Ile Tyr Asn Asn Asn Glu Ala

1

5

10

15

Phe Lys Val Glu

20

配列番号：3 5

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Tyr Asn Asn Asn Glu Ala Phe Lys Val Glu Asn Gly Ser Ala Ala Pro

1

5

10

15

Gln Leu Thr Lys

20

配列番号：3 6

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asn Gly Ser Ala Ala Pro Gln Leu Thr Lys Asn Ala Gly Val Leu Thr

1

5

10

15

Cys Ile Leu Ser

20

配列番号：3 7

配列の長さ：14

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asn Ala Gly Val Leu Thr Cys Ile Leu Ser Lys Pro Cys Ser

1

5

10

配列番号：3 8

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Met Gly Met Lys Phe Met Ala Ala Val Ala Phe Leu Ala Leu Gln Leu

1

5

10

15

Ile Val Met Ala

20

配列番号：3 9

配列の長さ : 20

配列の型 : アミノ酸

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : ペプチド

配列

Phe Leu Ala Leu Gln Leu Ile Val Met Ala Ala Ala Glu Asp Gln Ser

1

5

10

15

Ala Gln Ile Met

20

配列番号 : 4 0

配列の長さ : 20

配列の型 : アミノ酸

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : ペプチド

配列

Ala Ala Glu Asp Gln Ser Ala Gln Ile Met Leu Asp Ser Asp Ile Glu

1

5

10

15

Gln Tyr Leu Arg

20

配列番号 : 4 1

配列の長さ : 20

配列の型 : アミノ酸

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : ペプチド

配列

Leu Asp Ser Asp Ile Glu Gln Tyr Leu Arg Ser Asn Arg Ser Leu Lys  
1 5 10 15  
Lys Leu Val His  
20

配列番号：4 2

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Asn Arg Ser Leu Lys Lys Leu Val His Ser Arg His Asp Ala Ala  
1 5 10 15  
Thr Val Phe Asn  
20

配列番号：4 3

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Arg His Asp Ala Ala Thr Val Phe Asn Val Glu Gln Tyr Gly Ala  
1 5 10 15  
Val Gly Asp Gly

20

配列番号：4 4

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Val Glu Gln Tyr Gly Ala Val Gly Asp Gly Lys His Asp Ser Thr Glu

1

5

10

15

Ala Phe Ala Thr

20

配列番号：4 5

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Lys His Asp Ser Thr Glu Ala Phe Ala Thr Thr Trp Asn Ala Ala Cys

1

5

10

15

Lys Lys Ala Ser

20

配列番号：4 6

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Thr Trp Asn Ala Ala Cys Lys Lys Ala Ser Ala Val Leu Leu Val Pro

1

5

10

15

Ala Asn Lys Lys

20

配列番号：4 7

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Val Leu Leu Val Pro Ala Asn Lys Lys Phe Phe Val Asn Asn Leu

1

5

10

15

Val Phe Arg Gly

20

配列番号：4 8

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Phe Phe Val Asn Asn Leu Val Phe Arg Gly Pro Cys Gln Pro His Leu

1

5

10

15

Ser Phe Lys Val

20

配列番号：49

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Pro Cys Gln Pro His Leu Ser Phe Lys Val Asp Gly Thr Ile Val Ala

1

5

10

15

Gln Pro Asp Pro

20

配列番号：50

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Gly Thr Ile Val Ala Gln Pro Asp Pro Ala Arg Trp Lys Asn Ser

1

5

10

15

Lys Ile Trp Leu

20

配列番号：5 1

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Arg Trp Lys Asn Ser Lys Ile Trp Leu Gln Phe Ala Gln Leu Thr

1

5

10

15

Asp Phe Asn Leu

20

配列番号：5 2

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Phe Ala Gln Leu Thr Asp Phe Asn Leu Met Gly Thr Gly Val Ile

1

5

10

15

Asp Gly Gln Gly

20

配列番号：5 3

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Met Gly Thr Gly Val Ile Asp Gly Gln Gly Gln Gln Trp Trp Ala Gly

1

5

10

15

Gln Cys Lys Val

20

配列番号：54

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Gln Trp Trp Ala Gly Gln Cys Lys Val Val Asn Gly Arg Thr Val

1

5

10

15

Cys Asn Asp Arg

20

配列番号：55

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Val Asn Gly Arg Thr Val Cys Asn Asp Arg Asn Arg Pro Thr Ala Ile

1                   5                   10                   15  
Lys Ile Asp Tyr  
20

配列番号：56

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asn Arg Pro Thr Ala Ile Lys Ile Asp Tyr Ser Lys Ser Val Thr Val  
1                   5                   10                   15  
Lys Glu Leu Thr  
20

配列番号：57

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Lys Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Thr Leu Met Asn Ser Pro Glu  
1                   5                   10                   15  
Phe His Leu Val  
20

配列番号：58

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Leu Met Asn Ser Pro Glu Phe His Leu Val Phe Gly Glu Cys Glu Gly

1

5

10

15

Val Lys Ile Gln

20

配列番号：59

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Phe Gly Glu Cys Glu Gly Val Lys Ile Gln Gly Leu Lys Ile Lys Ala

1

5

10

15

Pro Arg Asp Ser

20

配列番号：60

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gly Leu Lys Ile Lys Ala Pro Arg Asp Ser Pro Asn Thr Asp Gly Ile

1

5

10

15

Asp Ile Phe Ala

20

配列番号：6 1

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Pro Asn Thr Asp Gly Ile Asp Ile Phe Ala Ser Lys Arg Phe His Ile

1

5

10

15

Glu Lys Cys Val

20

配列番号：6 2

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Lys Arg Phe His Ile Glu Lys Cys Val Ile Gly Thr Gly Asp Asp

1

5

10

15

Cys Ile Ala Ile

20

配列番号：6 3

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ile Gly Thr Gly Asp Asp Cys Ile Ala Ile Gly Thr Gly Ser Ser Asn

1

5

10

15

Ile Thr Ile Lys

20

配列番号：6 4

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gly Thr Gly Ser Ser Asn Ile Thr Ile Lys Asp Leu Ile Cys Gly Pro

1

5

10

15

Gly His Gly Ile

20

配列番号：6 5

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Leu Ile Cys Gly Pro Gly His Gly Ile Ser Ile Gly Ser Leu Gly

1

5

10

15

Arg Asp Asn Ser

20

配列番号：6 6

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Ile Gly Ser Leu Gly Arg Asp Asn Ser Arg Ala Glu Val Ser His

1

5

10

15

Val His Val Asn

20

配列番号：6 7

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

## 配列

Arg Ala Glu Val Ser His Val His Val Asn Arg Ala Lys Phe Ile Asp

1

5

10

15

Thr Gln Asn Gly

20

配列番号：6 8

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

## 配列

Arg Ala Lys Phe Ile Asp Thr Gln Asn Gly Leu Arg Ile Lys Thr Trp

1

5

10

15

Gln Gly Gly Ser

20

配列番号：6 9

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

## 配列

Leu Arg Ile Lys Thr Trp Gln Gly Gly Ser Gly Leu Ala Ser Tyr Ile

1

5

10

15

Thr Tyr Glu Asn

20

配列番号：70

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gly Leu Ala Ser Tyr Ile Thr Tyr Glu Asn Val Glu Met Ile Asn Ser

1

5

10

15

Glu Asn Pro Ile

20

配列番号：71

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Val Glu Met Ile Asn Ser Glu Asn Pro Ile Leu Ile Asn Gln Phe Tyr

1

5

10

15

Cys Thr Ser Ala

20

配列番号：72

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Leu Ile Asn Gln Phe Tyr Cys Thr Ser Ala Ser Ala Cys Gln Asn Gln

1 5 10 15

Arg Ser Ala Val

20

配列番号：7 3

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Ala Cys Gln Asn Gln Arg Ser Ala Val Gln Ile Gln Gly Val Thr

1 5 10 15

Tyr Lys Asn Ile

20

配列番号：7 4

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Ile Gln Gly Val Thr Tyr Lys Asn Ile His Gly Thr Ser Ala Thr

1

5

10

15

Ala Ala Ala Ile

20

配列番号：7 5

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

His Gly Thr Ser Ala Thr Ala Ala Ala Ile Gln Leu Met Cys Ser Asp

1

5

10

15

Ser Val Pro Cys

20

配列番号：7 6

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Leu Met Cys Ser Asp Ser Val Pro Cys Thr Gly Ile Gln Leu Ser

1

5

10

15

Asn Val Ser Leu

20

配列番号：77

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Thr Gly Ile Gln Leu Ser Asn Val Ser Leu Lys Leu Thr Ser Gly Lys

1

5

10

15

Pro Ala Ser Cys

20

配列番号：78

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Lys Leu Thr Ser Gly Lys Pro Ala Ser Cys Val Asp Lys Asn Ala Arg

1

5

10

15

Gly Phe Tyr Ser

20

配列番号：79

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Val Asp Lys Asn Ala Arg Gly Phe Tyr Ser Gly Arg Leu Ile Pro Thr

1

5

10

15

Cys Lys Asn Leu

20

配列番号：8 0

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gly Arg Leu Ile Pro Thr Cys Lys Asn Leu Arg Pro Gly Pro Ser Pro

1

5

10

15

Lys Glu Phe Glu

20

配列番号：8 1

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Arg Pro Gly Pro Ser Pro Lys Glu Phe Glu Leu Gln Gln Gln Pro Thr

52

1                    5                    10

15

Thr Val Met Asp

20

配列番号：82

配列の長さ : 20

## 配列の型：アミノ酸

## トポロジー：直鎖状

### 配列の種類：ペプチド

西山列

Leu Gln Gln Gln Pro Thr Thr Val Met Asp Glu Asn Lys Gly Ala Cys

1 5 10

15

Ala Lys Gly Asp

20

配列番号：83

配列の長さ : 20

### 配列の型：アミノ酸

## トポロジー：直鎖状

### 配列の種類：ペプチド

西列

Glu Asn Lys Gly Ala Cys Ala Lys Gly Asp Ser Thr Cys Ile Ser Leu

1 5 10

15

Ser Ser Ser Pro

20

配列番号：8 4

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Ser Thr Cys Ile Ser Leu Ser Ser Pro Pro Asn Cys Lys Asn Lys

1

5

10

15

Cys Lys Gly Cys

20

配列番号：8 5

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Pro Asn Cys Lys Asn Lys Cys Lys Gly Cys Gln Pro Cys Lys Pro Lys

1

5

10

15

Leu Ile Ile Val

20

配列番号：8 6

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Pro Cys Lys Pro Lys Leu Ile Ile Val His Pro Asn Lys Pro Gln

1

5

10

15

Asp Tyr Tyr Pro

20

配列番号：8 7

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

His Pro Asn Lys Pro Gln Asp Tyr Tyr Pro Gln Lys Trp Val Cys Ser

1

5

10

15

Cys His Asn Lys

20

配列番号：8 8

配列の長さ：14

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Lys Trp Val Cys Ser Cys His Asn Lys Ile Tyr Asn Pro

1

5

10

配列番号：89

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Phe Phe Val Asn Asn Leu Val Phe Arg Gly Pro Cys Gln Pro His Leu

1 5 10 15

Pro Phe Lys Val

20

配列番号：90

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Pro Cys Gln Pro His Leu Pro Phe Lys Val Asp Gly Thr Ile Val Ala

1 5 10 15

Gln Pro Asp Pro

20

## 請求の範囲

1. ヒノキ花粉アレルゲンCha o 1の少なくとも一つのT細胞エピトープを含み、かつ、図4のペプチド番号#1-2（配列番号：4）、#1-4（配列番号：6）、#1-5（配列番号：7）、#1-6（配列番号：8）、#1-7（配列番号：9）、#1-8（配列番号：10）、#1-10（配列番号：12）、#1-11（配列番号：13）、#1-12（配列番号：14）、#1-14（配列番号：16）、#1-15（配列番号：17）、#1-16（配列番号：18）、#1-19（配列番号：21）、#1-20（配列番号：22）、#1-21（配列番号：23）、#1-22（配列番号：24）、#1-23（配列番号：25）、#1-24（配列番号：26）、#1-25（配列番号：27）、#1-26（配列番号：28）、#1-27（配列番号：29）、#1-30（配列番号：32）、#1-31（配列番号：33）、#1-32（配列番号：34）、#1-33（配列番号：35）及び#1-34（配列番号：36）で示されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列の一部を有するペプチド。
2. ヒノキ花粉アレルゲンCha o 2の少なくとも一つのT細胞エピトープを含み、かつ、図8のペプチド番号#2-5（配列番号：42）、#2-7（配列番号：44）、#2-8（配列番号：45）、#2-9（配列番号：46）、#2-10（配列番号：47）、#2-11（配列番号：48）、#2-12（配列番号：49）、#2-13（配列番号：50）、#2-14（配列番号：51）、#2-15（配列番号：52）、#2-16（配列番号：53）、#2-17（配列番号：54）、#2-18（配列番号：55）、#2-19（配列番号：56）、#2-20（配列番号：57）、#2-21（配列番号：58）、#2-22（配列番号：59）、#2-23（配列番号：60）、#2-24（配列番号：61）、#2-25（配列番号：62）、#2-26（配列番号：63）、#2-27（配列番号：64）、#2-30（配列番号：67）、#2-31（配列番号：68）、#2-32（配列番号：69）、#2-33（配列番号：70）、#2-34（配列番号：71）、#2-35（配列番号：72）、#2-36（配列番号：73）、#2-37（配列番号：74）、#2-38（配列番号：75）、#2-40（配列番号：77）、#2-41（配列番号：78）、#2-42（配列番号：79）及び#2-43（配列番号：80）で示されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列の一部を有するペプチド。

示されるアミノ酸配列又は該アミノ酸配列の一部を有するペプチド。

3. 少なくとも 2 つ以上の T 細胞エピトープを含む、請求項 1 又は 2 記載のペプチド。

4. 春期樹木花粉症患者由来の T 細胞の活性を刺激及び／又は抑制する作用を有し、かつ、請求項 1 又は 2 記載のペプチドのアミノ酸配列が、置換、欠失または挿入されたアミノ酸配列を有するペプチド。

5. 請求項 1 ~ 4 に記載のペプチドを有効成分とする、春期樹木花粉症に対するペプチド免疫療法用組成物。

6. 春期樹木花粉症に対するペプチド免疫療法用組成物の調製のための請求項 1 ~ 4 に記載のペプチドの使用。

7. 請求項 1 ~ 4 に記載のペプチドを投与することを含む、春期樹木花粉症を治療又は予防する方法。

8. 請求項 1 ~ 4 に記載のペプチドを有効成分とする、春期樹木花粉症の診断に用いる試薬。

9. 春期樹木花粉症の診断に用いる試薬の調製のための請求項 1 ~ 4 に記載のペプチドの使用。

10. 請求項 1 ~ 4 に記載のペプチドを投与することを含む、春期樹木花粉症を診断する方法。

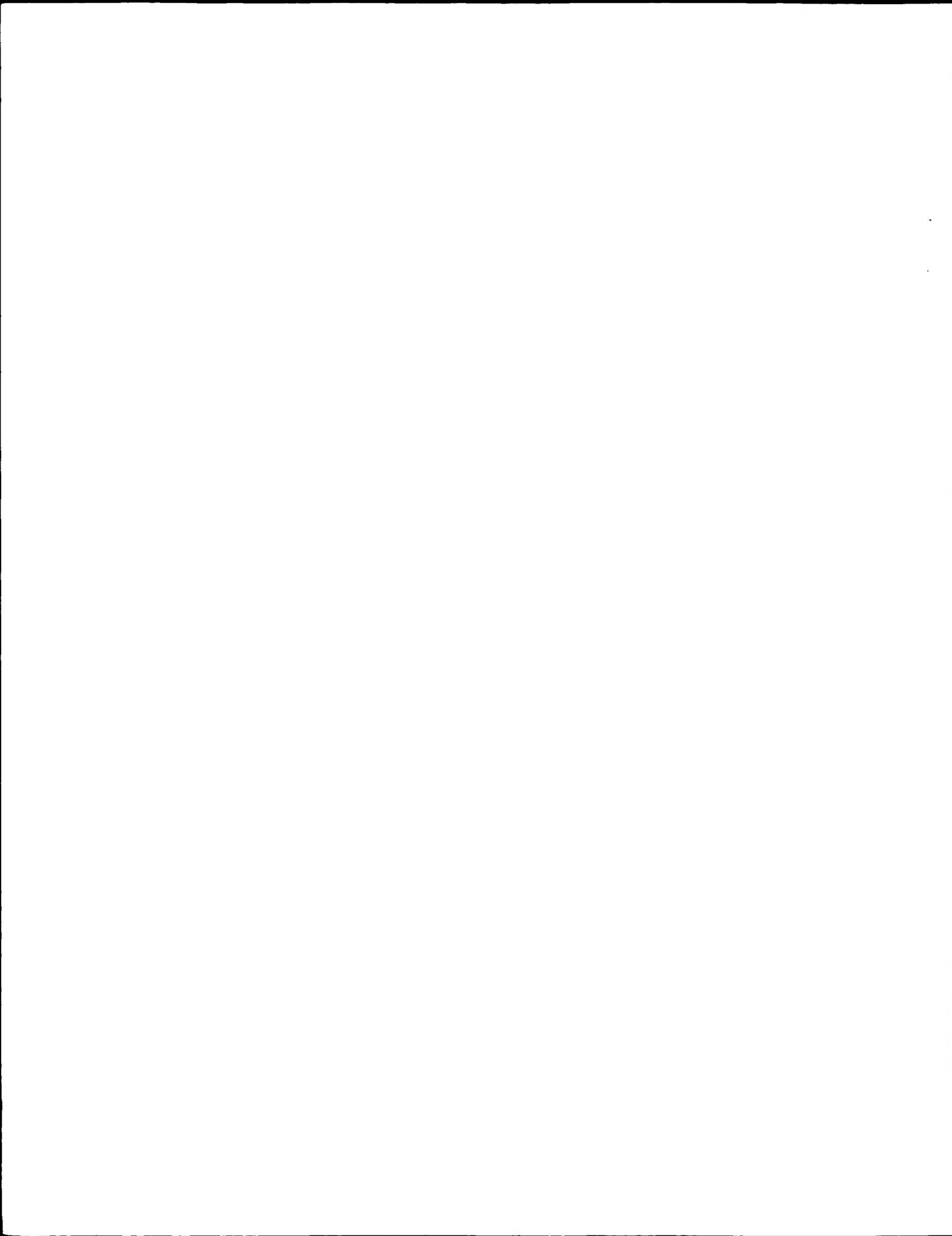
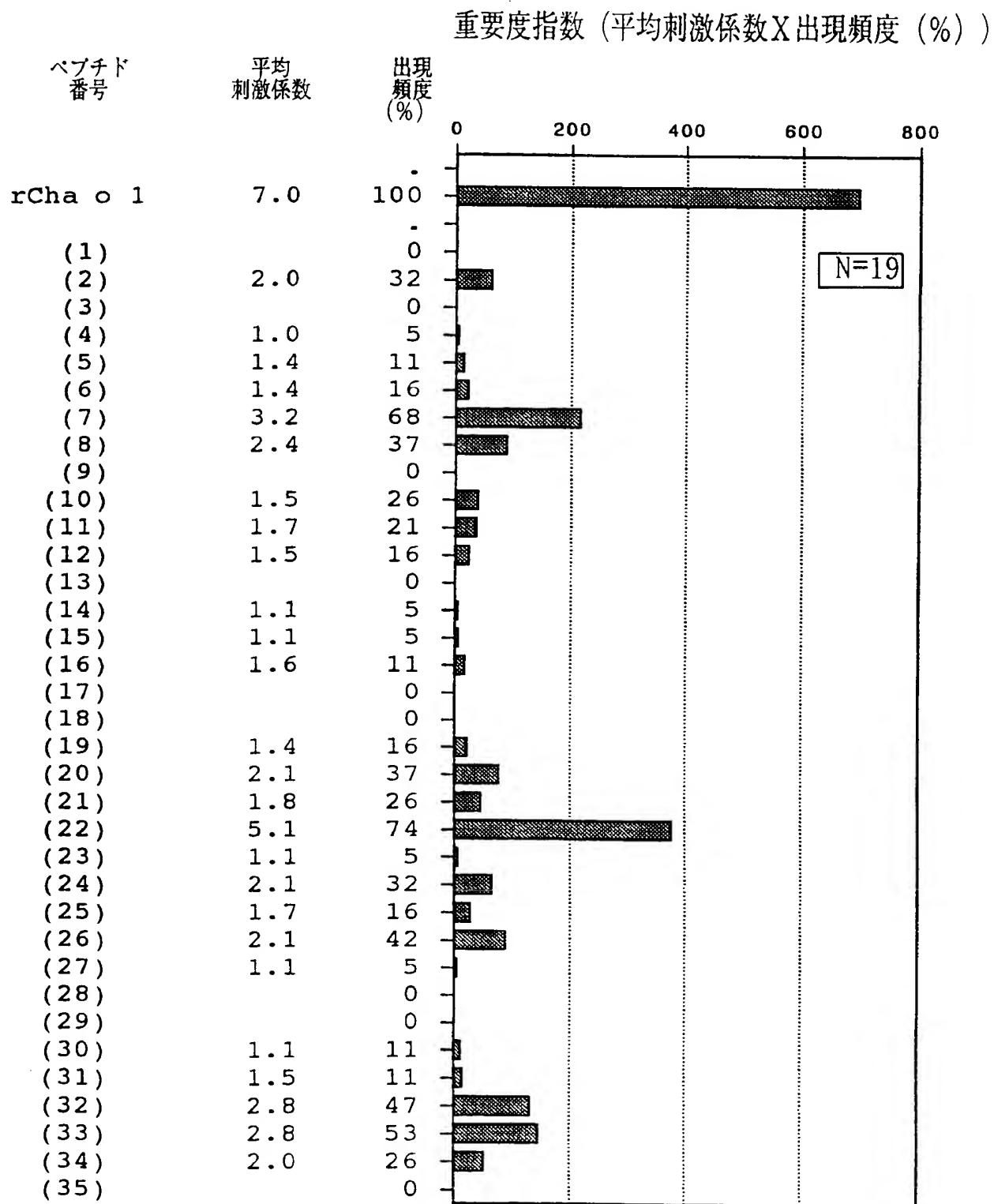


図 1

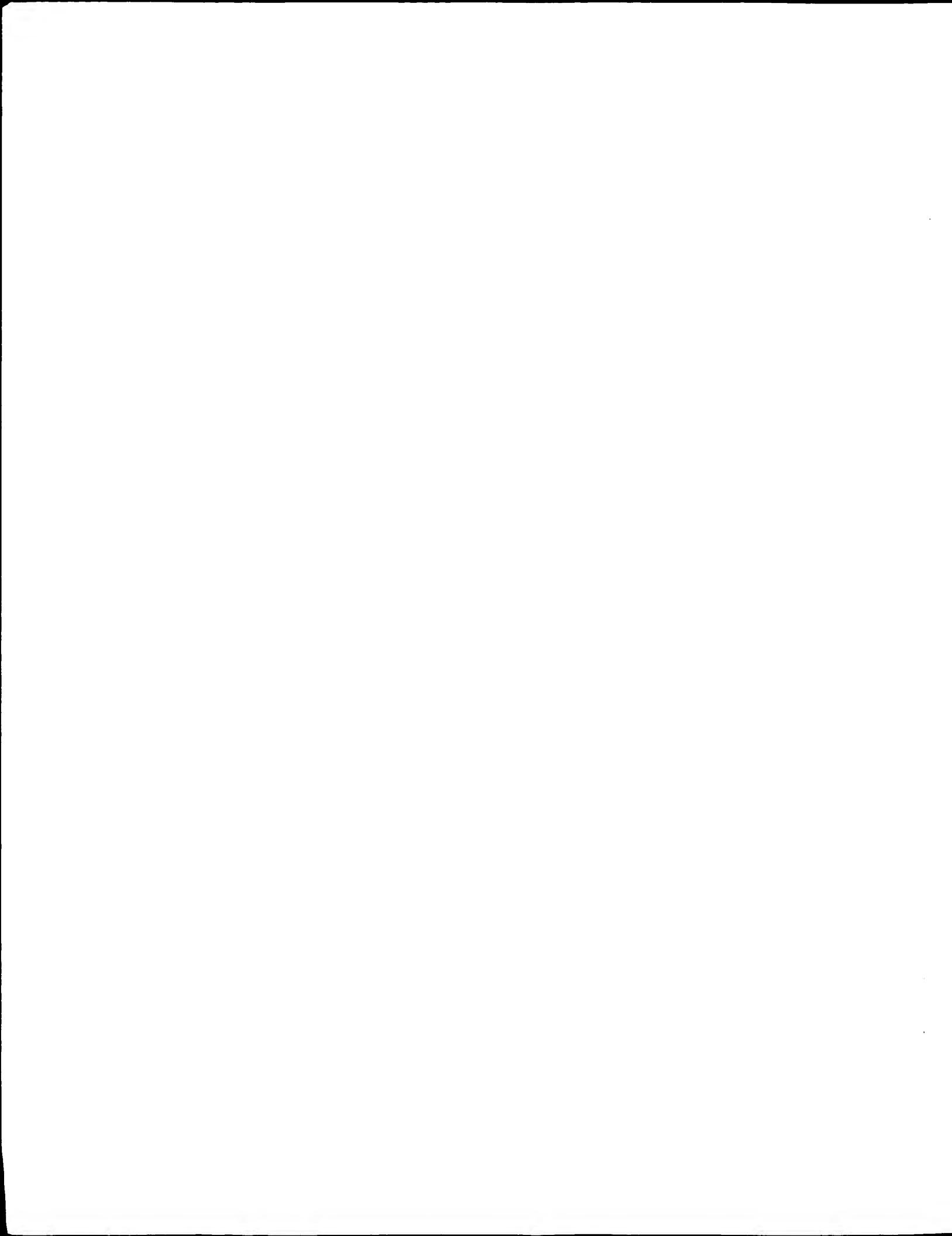




2 / 8

図2

#1-1(1-20). D N P I D S C W R G D A N W D Q N R M K  
#1-2(11-30). D A N W D Q N R M K L A D C A V G F G S  
#1-3(21-40). L A D C A V G F G S S A M G G K G G A F  
#1-4(31-50). S A M G G K G G A F Y T V T S S D D D P  
#1-5(41-60). Y T V T S S D D D P V N P A P G T L R Y  
#1-6(51-70). V N P A P G T L R Y G A T R E R S L W I  
#1-7(61-80). G A T R E R S L W I I F S K N L N I K L  
#1-8(71-90). I F S K N L N I K L N M P L Y I A G N K  
#1-9(81-100). N M P L Y I A G N K T I D G R G A E V H  
#1-10(91-110). T I D G R G A E V H I G N G G P C L F M  
#1-11(101-120). I G N G G P C L F M R T V S H V I L H G  
#1-12(111-130). R T V S H V I L H G L N I H G C N T S V  
#1-13(121-140). L N I H G C N T S V S G N V L I S E A S  
#1-14(131-150). S G N V L I S E A S G V V P V H A Q D G  
#1-15(141-160). G V V P V H A Q D G D A I T M R N V T D  
#1-16(151-170). D A I T M R N V T D V W I D H N S L S D  
#1-17(161-180). V W I D H N S L S D S S D G L V D V T L  
#1-18(171-190). S S D G L V D V T L A S T G V T I S N N  
#1-19(181-200). A S T G V T I S N N H F F N H H K V M L  
#1-20(191-210). H F F N H H K V M L L G H S D I Y S D D  
#1-21(201-220). L G H S D I Y S D D K S M K V T V A F N  
#1-22(211-230). K S M K V T V A F N Q F G P N A G Q R M  
#1-23(221-240). Q F G P N A G Q R M P R A R Y G L I H V  
#1-24(231-250). P R A R Y G L I H V A N N N Y D P W S I  
#1-25(241-260). A N N N Y D P W S I Y A I G G S S N P T  
#1-26(251-270). Y A I G G S S N P T I L S E G N S F T A  
#1-27(261-280). I L S E G N S F T A P N D S D K K E V T  
#1-28(271-290). P N D S D K K E V T R R V G C E S P S T



3 / 8

図3

#1-29(281-300). R R V G C E S P S T C A N W V W R S T Q  
#1-30(291-310). C A N W V W R S T Q D S F N N G A Y F V  
#1-31(301-320). D S F N N G A Y F V S S G K N E G T N I  
#1-32(311-330). S S G K N E G T N I Y N N N E A F K V E  
#1-33(321-340). Y N N N E A F K V E N G S A A P Q L T K  
#1-34(331-350). N G S A A P Q L T K N A G V L T C I L S  
#1-35(341-354). N A G V L T C I L S K P C S

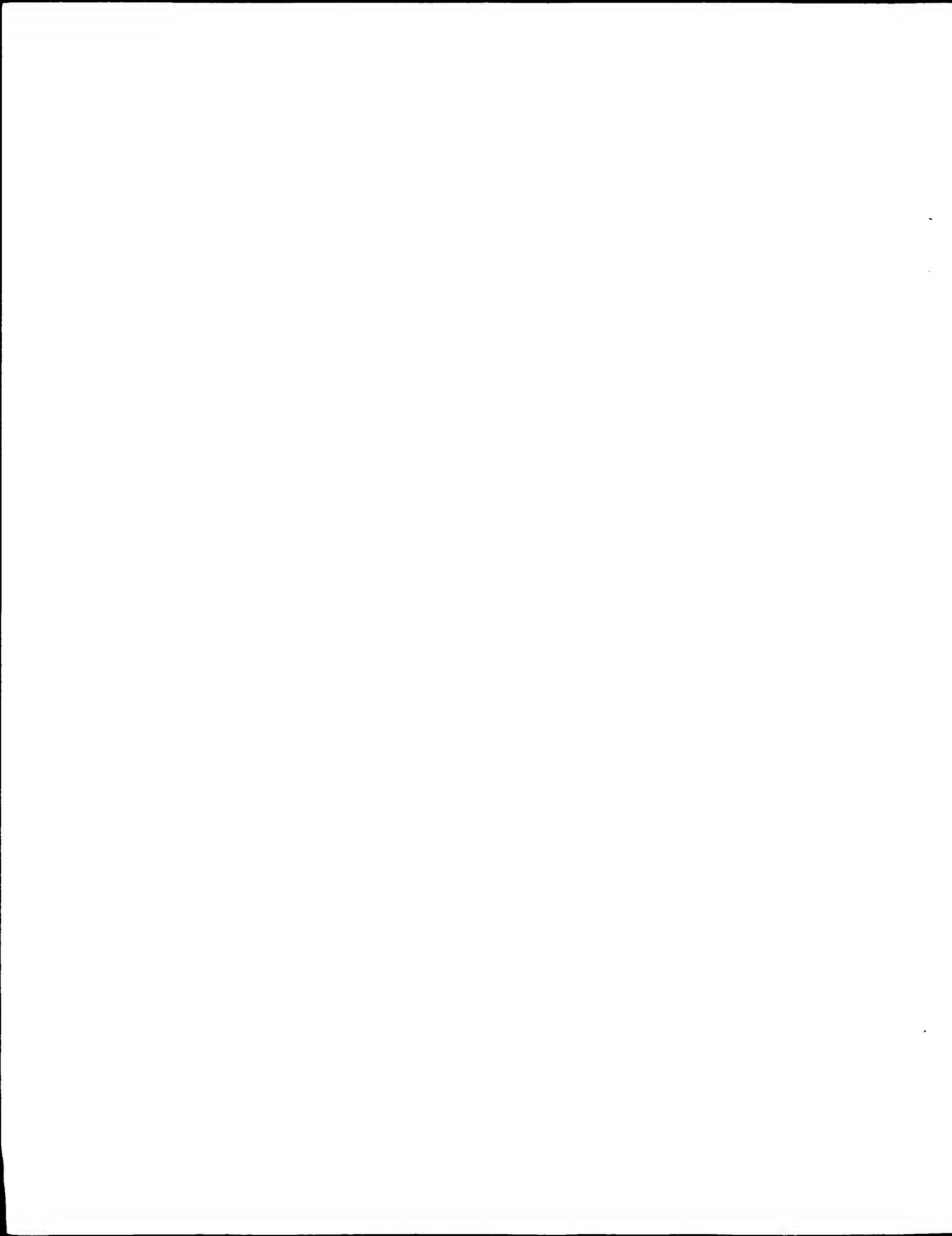
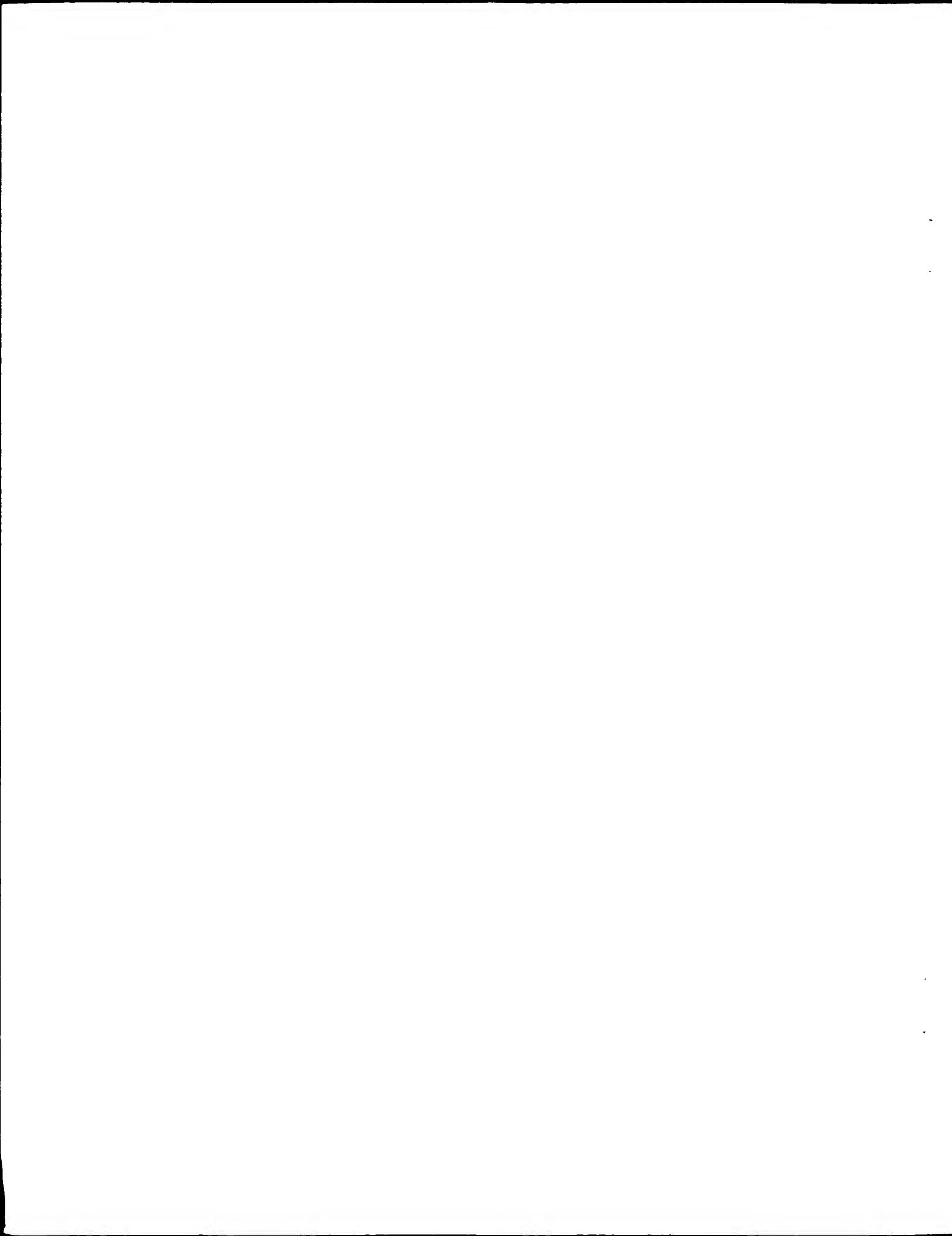


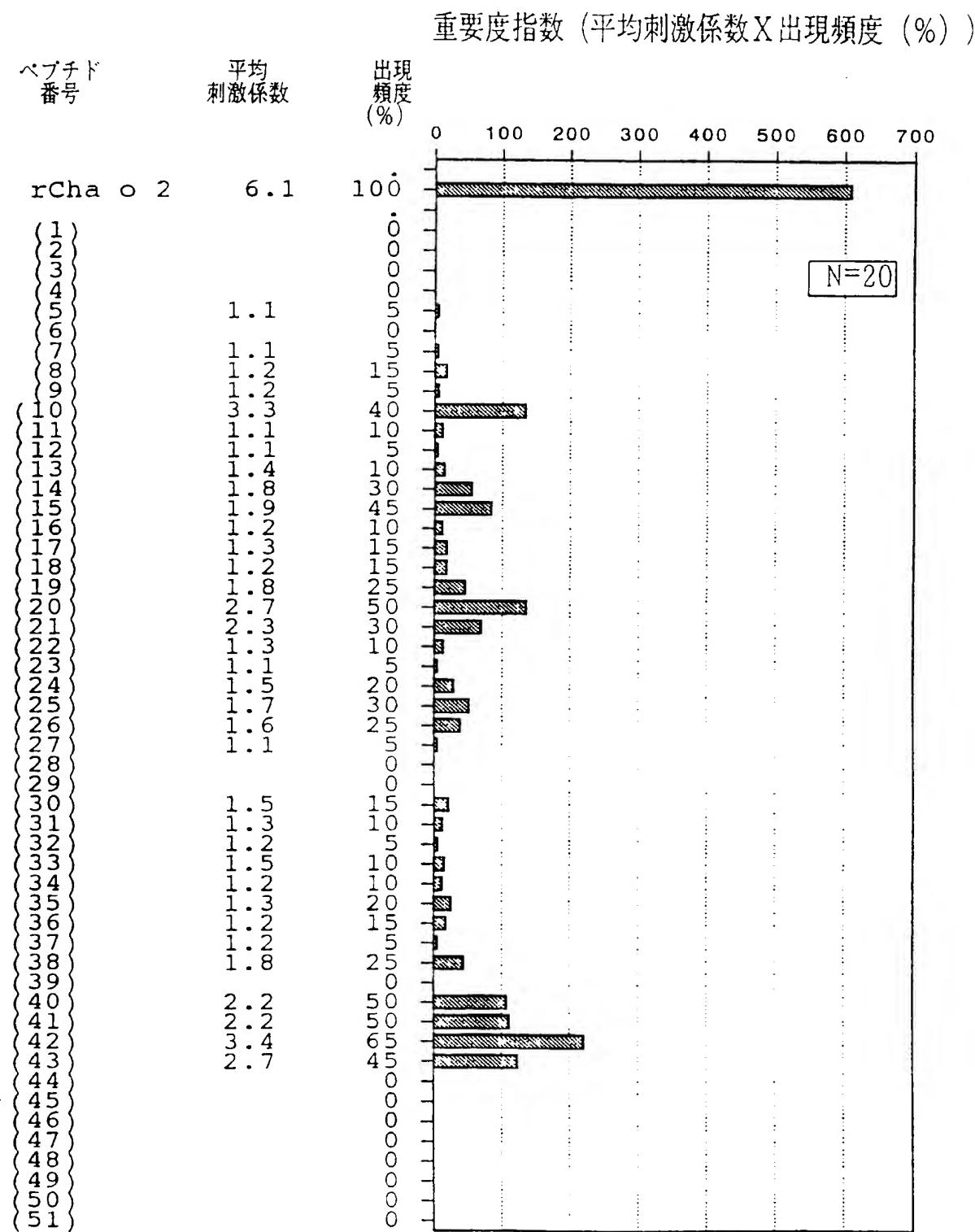
図4

#1-2(11-30). D A N W D Q N R M K L A D C A V G F G S  
#1-4(31-50). S A M G G K G G A F Y T V T S S D D D P  
#1-5(41-60). Y T V T S S D D D P V N P A P G T L R Y  
#1-6(51-70). V N P A P G T L R Y G A T R E R S L W I  
#1-7(61-80). G A T R E R S L W I I F S K N L N I K L  
#1-8(71-90). I F S K N L N I K L N M P L Y I A G N K  
#1-10(91-110). T I D G R G A E V H I G N G G P C L F M  
#1-11(101-120). I G N G G P C L F M R T V S H V I L H G  
#1-12(111-130). R T V S H V I L H G L N I H G C N T S V  
#1-14(131-150). S G N V L I S E A S G V V P V H A Q D G  
#1-15(141-160). G V V P V H A Q D G D A I T M R N V T D  
#1-16(151-170). D A I T M R N V T D V W I D H N S L S D  
#1-19(181-200). A S T G V T I S N N H F F N H H K V M L  
#1-20(191-210). H F F N H H K V M L L G H S D I Y S D D  
#1-21(201-220). L G H S D I Y S D D K S M K V T V A F N  
#1-22(211-230). K S M K V T V A F N Q F G P N A G Q R M  
#1-23(221-240). Q F G P N A G Q R M P R A R Y G L I H V  
#1-24(231-250). P R A R Y G L I H V A N N N Y D P W S I  
#1-25(241-260). A N N N Y D P W S I Y A I G G S S N P T  
#1-26(251-270). Y A I G G S S N P T I L S E G N S F T A  
#1-27(261-280). I L S E G N S F T A P N D S D K K E V T  
#1-30(291-310). C A N W V W B S T Q D S F N N G A Y F V  
#1-31(301-320). D S F N N G A Y F V S S G K N E G T N I  
#1-32(311-330). S S G K N E G T N I Y N N N E A F K V E  
#1-33(321-340). Y N N N E A F K V E N G S A A P Q L T K  
#1-34(331-350). N G S A A P Q L T K N A G V L T C I L S



5 / 8

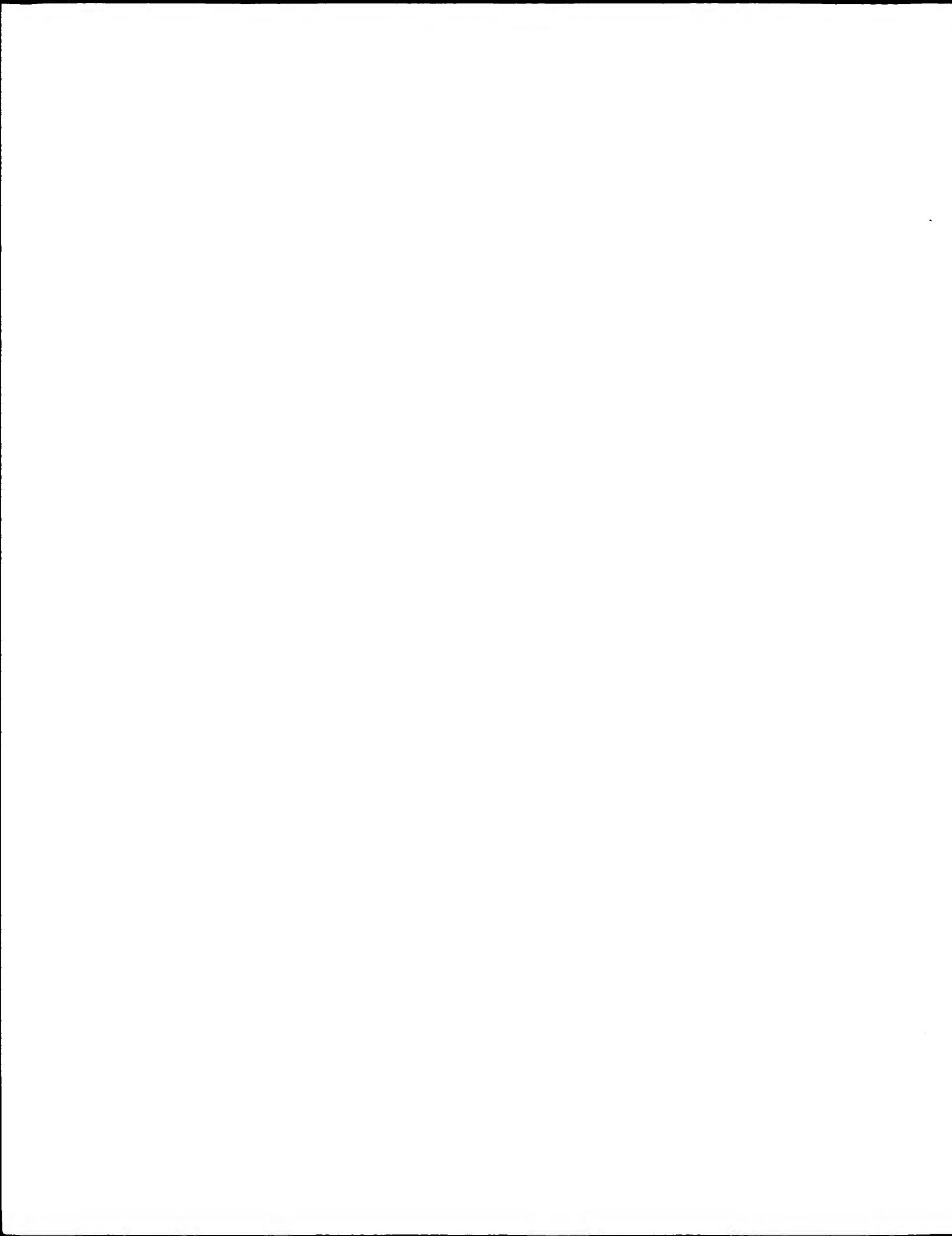
図 5





☒ 6

#2-1( 1-20).	M G M K F M A A V A F L A L Q L I V M A
#2-2(11-30).	F L A L Q L I V M A A A E D Q S A Q I M
#2-3(21-40).	A A E D Q S A Q I M L D S D I E Q Y L R
#2-4(31-50).	L D S D I E Q Y L R S N R S L K K L V H
#2-5(41-60).	S N R S L K K L V H S R H D A A T V F N
#2-6(51-70).	S R H D A A T V F N V E Q Y G A V G D G
#2-7(61-80).	V E Q Y G A V G D G K H D S T E A F A T
#2-8(71-90).	K H D S T E A F A T T W N A A C K K A S
#2-9(81-100).	T W N A A C K K A S A V L L V P A N K K
#2-10(91-110).	A V L L V P A N K K F F V N N L V F R G
#2-11(101-120).	F F V N N L V F R G P C Q P H L S F K V
#2-12(111-130).	P C Q P H L S F K V D G T I V A Q P D P
#2-13(121-140).	D G T I V A Q P D P A R W K N S K I W L
#2-14(131-150).	A R W K N S K I W L Q F A Q L T D F N L
#2-15(141-160).	Q F A Q L T D F N L M G T G V I D G Q G
#2-16(151-170).	M G T G V I D G Q G Q Q W W A G Q C K V
#2-17(161-180).	Q Q W W A G Q C K V V N G R T V C N D R
#2-18(171-190).	V N G R T V C N D R N R P T A I K I D Y
#2-19(181-200).	N R P T A I K I D Y S K S V T V K E L T
#2-20(191-210).	S K S V T V K E L T L M N S P E F H L V
#2-21(201-220).	L M N S P E F H L V F G E C E G V K I Q
#2-22(211-230).	F G E C E G V K I Q G L K I K A P R D S
#2-23(221-240).	G L K I K A P R D S P N T D G I D I F A
#2-24(231-250).	P N T D G I D I F A S K R F H I E K C V
#2-25(241-260).	S K R F H I E K C V I G T G D D C I A I
#2-26(251-270).	I G T G D D C I A I G T G S S N I T I K
#2-27(261-280).	G T G S S N I T I K D L I C G P G H G I



7 / 8

図 7

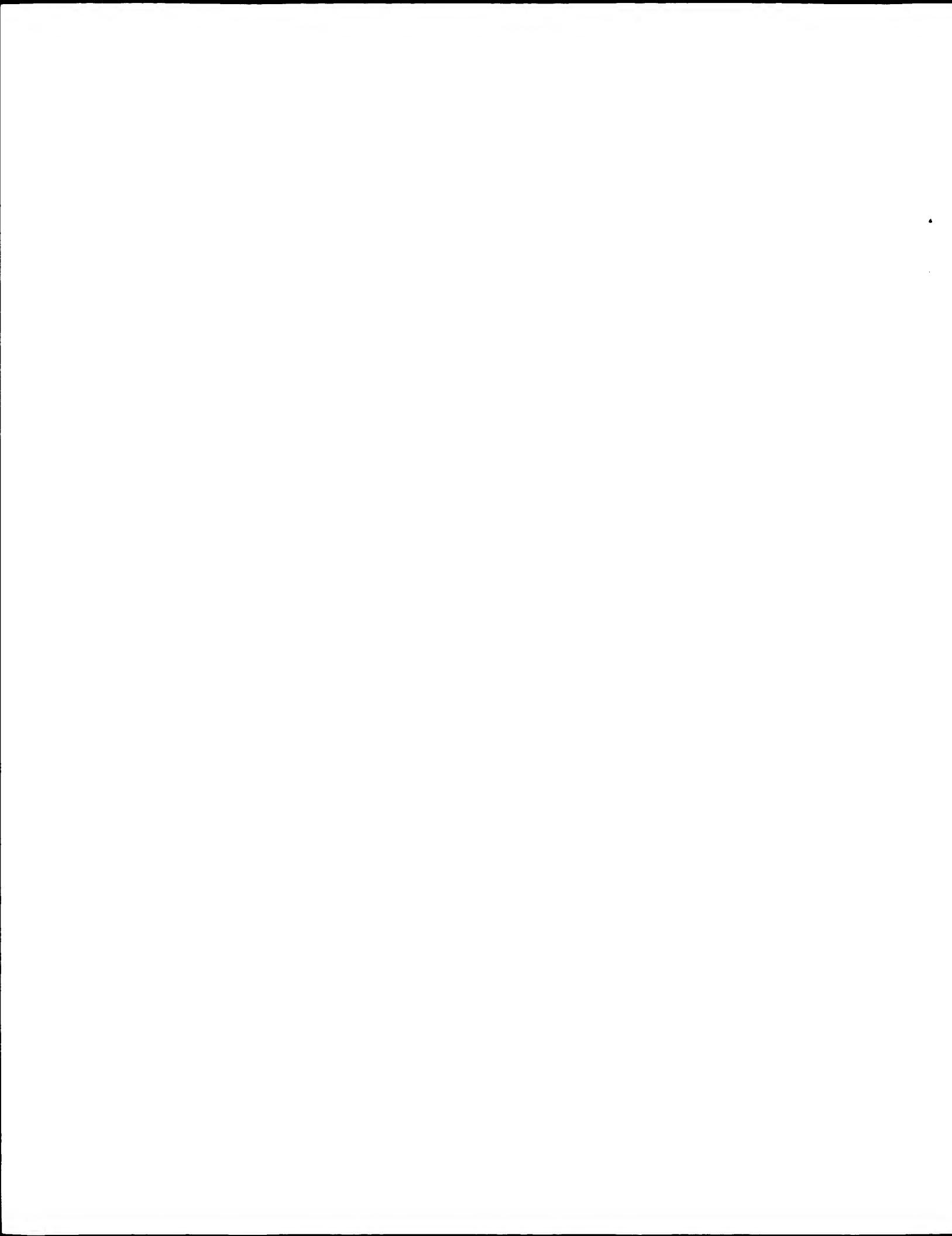
#2-28(271-290). D L I C G P G H G I S I G S L G R D N S  
#2-29(281-300). S I G S L G R D N S R A E V S H V H V N  
#2-30(291-310). R A E V S H V H V N R A K F I D T Q N G  
#2-31(301-320). R A K F I D T Q N G L R I K T W Q G G S  
#2-32(311-330). L R I K T W Q G G S G L A S Y I T Y E N  
#2-33(321-340). G L A S Y I T Y E N V E M I N S E N P I  
#2-34(331-350). V E M I N S E N P I L I N Q F Y C T S A  
#2-35(341-360). L I N Q F Y C T S A S A C Q N Q R S A V  
#2-36(351-370). S A C Q N Q R S A V Q I Q G V T Y K N I  
#2-37(361-380). Q I Q G V T Y K N I H G T S A T A A A I  
#2-38(371-390). H G T S A T A A A I Q L M C S D S V P C  
#2-39(381-400). Q L M C S D S V P C T G I Q L S N V S L  
#2-40(391-410). T G I Q L S N V S L K L T S G K P A S C  
#2-41(401-420). K L T S G K P A S C V D K N A R G F Y S  
#2-42(411-430). V D K N A R G F Y S G R L I P T C K N L  
#2-43(421-440). G R L I P T C K N L R P G P S P K E F E  
#2-44(431-450). R P G P S P K E F E L Q Q Q P T T V M D  
#2-45(441-460). L Q Q Q P T T V M D E N K G A C A K G D  
#2-46(451-470). E N K G A C A K G D S T C I S L S S S P  
#2-47(461-480). S T C I S L S S S P P N C K N K C K G C  
#2-48(471-490). P N C K N K C K G C Q P C K P K L I I V  
#2-49(481-500). Q P C K P K L I I V H P N K P Q D Y Y P  
#2-50(491-510). H P N K P Q D Y Y P Q K W V C S C H N K  
#2-51(501-514). Q K W V C S C H N K I Y N P



8 / 8

図 8

#2-5(41-60). S N R S L K K L V H S R H D A A T V F N  
#2-7(61-80). V E Q Y G A V G D G K H D S T E A F A T  
#2-8(71-90). K H D S T E A F A T T W N A A C K K A S  
#2-9(81-100). T W N A A C K K A S A V L L V P A N K K  
#2-10(91-110). A V L L V P A N K K F F V N N L V F R G  
#2-11(101-120). F F V N N L V F R G P C Q P H L S F K V  
#2-12(111-130). P C Q P H L S F K V D G T I V A Q P D P  
#2-13(121-140). D G T I V A Q P D P A R W K N S K I W L  
#2-14(131-150). A R W K N S K I W L Q F A Q L T D F N L  
#2-15(141-160). Q F A Q L T D F N L M G T G V I D G Q G  
#2-16(151-170). M G T G V I D G Q G Q Q W W A G Q C K V  
#2-17(161-180). Q Q W W A G Q C K V V V N G R T V C N D R  
#2-18(171-190). V N G R T V C N D R N R P T A I K I D Y  
#2-19(181-200). N R P T A I K I D Y S K S V T V K E L T  
#2-20(191-210). S K S V T V K E L T L M N S P E F H L V  
#2-21(201-220). L M N S P E F H L V F G E C E G V K I Q  
#2-22(211-230). F G E C E G V K I Q G L K I K A P R D S  
#2-23(221-240). G L K I K A P R D S P N T D G I D I F A  
#2-24(231-250). P N T D G I D I F A S K R F H I E K C V  
#2-25(241-260). S K R F H I E K C V I G T G D D C I A I  
#2-26(251-270). I G T G D D C I A I G T G S S N I T I K  
#2-27(261-280). G T G S S N I T I K D L I C G P G H G I  
#2-30(291-310). R A E V S H V H V N R A K F I D T Q N G  
#2-31(301-320). R A K F I D T Q N G L R I K T W Q G G S  
#2-32(311-330). L R I K T W Q G G S G L A S Y I T Y E N  
#2-33(321-340). G L A S Y I T Y E N V E M I N S E N P I  
#2-34(331-350). V E M I N S E N P I L I N Q F Y C T S A  
#2-35(341-360). L I N Q F Y C T S A S A C Q N Q R S A V  
#2-36(351-370). S A C Q N Q R S A V Q I Q G V T Y K N I  
#2-37(361-380). Q I Q G V T Y K N I H G T S A T A A A I  
#2-38(371-390). H G T S A T A A A I Q L M C S D S V P C  
#2-40(391-410). T G I Q L S N V S L K L T S G K P A S C  
#2-41(401-420). K L T S G K P A S C V D K N A R G F Y S  
#2-42(411-430). V D K N A R G F Y S G R L I P T C K N L  
#2-43(421-440). G R L I P T C K N L R P G P S P K E F E



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP97/02031

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int. Cl<sup>6</sup> C07K14/415, 7/08, A61K38/02, 39/36, G01N33/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07K14/415, 7/08, A61K38/02, 39/36, G01N33/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	JP, 8-176192, A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), July 9, 1996 (09. 07. 96), Refer to claim; sequence table (Family: none)	1-6, 8-9
P,X	Mol. Immunol., Vol. 33 (4/5), p. 451-460 (24. 06. 96), Particularly refer to p. 452	1-6, 8-9
X	JP, 8-502163, A (Immulogic Pharmaceutical Corp.), March 12, 1996 (12. 03. 96), Refer to claim; Fig. 13 CJI-26 & EP, 9401560, A1 & AU, 9334384, A & EP, 659214, A1 & NZ, 246806, A & AU, 9670569, A	1, 3-6, 8-9
P,A	Tokyo Jikeikai Ika Daigaku Zasshi, Vol. 111(6), p. 949-956 (15. 08. 96)	1-6, 8-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 4, 1997 (04. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

September 17, 1997 (17. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02031

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 7, 10  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 7 and 10 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/02031

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C 1<sup>6</sup> C 07K 14/415, 7/08, A 61K 38/02, 39/36, G 01N 33/53

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C 1<sup>6</sup> C 07K 14/415, 7/08, A 61K 38/02, 39/36, G 01N 33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP, 8-176192, A, (明治乳業株式会社), 9.7月. 1996 (09.07.96), 特許請求の範囲及び配列表参照 (ファミリーなし)	1-6, 8-9
P, X	Mol. Immunol., Vol. 33 (4/5), p451-460 (24.06.96), 特にp. 452参照	1-6, 8-9
X	JP, 8-502163, A, (イミュジック フーマスティカル コーポレーション), 12.3月. 1996 (12.03.96), 特許請求の範囲及び第13 図CJI-26参照 & EP, 9401560, A1 & AU, 9334384, A & EP, 659214, A1 & NZ, 246806, A & AU, 9670569, A	1, 3-6, 8-9
P, A	Tokyo Jikeikai Ika Daigaku Zasshi, Vol. 111(6), p. 949-956 (15.08.96)	1-6, 8-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

04. 09. 97

## 国際調査報告の発送日

17.09.97

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

平山 美千恵 印

4H 9451

電話番号 03-3581-1101 内線 3445

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 7, 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、請求項7, 10は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 特許協力条約

発信人 日本国特許庁(国際調査機関)



出願人代理人

清水 初志

あて名

〒 300

茨城県土浦市御町1-1-1

関鉄つくばビル6階

般

PCT

国際調査報告又は国際調査報告を作成しない旨  
の決定の送付の通知書(法施行規則第41条)  
(PCT規則44.1)発送日  
(日、月、年)

17.09.97

出願人又は代理人

の書類記号 M1-805 PCT

今後の手続きについては、下記1及び4を参照。

国際出願番号

PCT/JP97/02031

国際出願日

12.06.97

出願人(氏名又は名称)

明治乳業株式会社

1.  国際調査報告が作成されたこと、及びこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

PCT19条の規定に基づく補正書及び説明書の提出

出願人は、国際出願の請求の範囲を補正することができる(PCT規則46参照)。

いつ 補正書の提出期間は、通常国際調査報告の送付の日から2月である。

詳細については添付用紙の備考を参照すること。

どこへ 直接次の場所へ

The International Bureau of WIPO

34, chemin des Colombettes

1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22)740.14.35

詳細な手続については、添付用紙の備考を参照すること。

2.  国際調査報告が作成されないこと、及び法第8条第2項(PCT17条(2)(a))の規定による国際調査報告を作成しない旨の決定をこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。

3.  法施行規則第44条(PCT規則40.2)に規定する追加手数料の納付に対する異議の申立てに関して、出願人に下記の点を通知する。

異議の申立てと当該異議についての決定を、その異議の申し立てと当該異議についての決定の両方を指定官庁へ送付することを求める出願人の請求とともに、国際事務局へ送付した。

当該異議についての決定は、まだ行われていない。決定されしだい出願人に通知する。

4. 今後の手続: 出願人は次の点に注意すること。

優先日から1ヶ月経過後、国際出願は国際事務局によりすみやかに国際公開される。出願人が公開の延期を望むときは、国際出願又は優先権の主張の取下げの通知がPCT規則90の2.1及び90の2.3にそれぞれ規定されているように、国際公開の事務的な準備が完了する前に国際事務局に到達しなければならない。

出願人が優先日から3ヶ月まで(官庁によってはもっと遅く)国内段階の開始を延期することを望むときは、優先日から1ヶ月以内に、国際予備審査の請求書が提出されなければならない。

国際予備審査の請求書若しくは、後にする選択により優先日から1ヶ月以内に選択しなかった又は第II章に拘束されないため選択できなかったすべての指定官庁に対しては優先日から2ヶ月以内に、国際段階の開始のための所定手続を取らなければならない。

名称及びあて名 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員 特許庁長官	4H	9451
	電話番号 03-3581-1101 内線 3445		



## 特許協力条約

PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 M1-805PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP97/02031	国際出願日 (日.月.年) 12.06.97	優先日 (日.月.年) 14.06.96
出願人(氏名又は名称) 明治乳業株式会社		

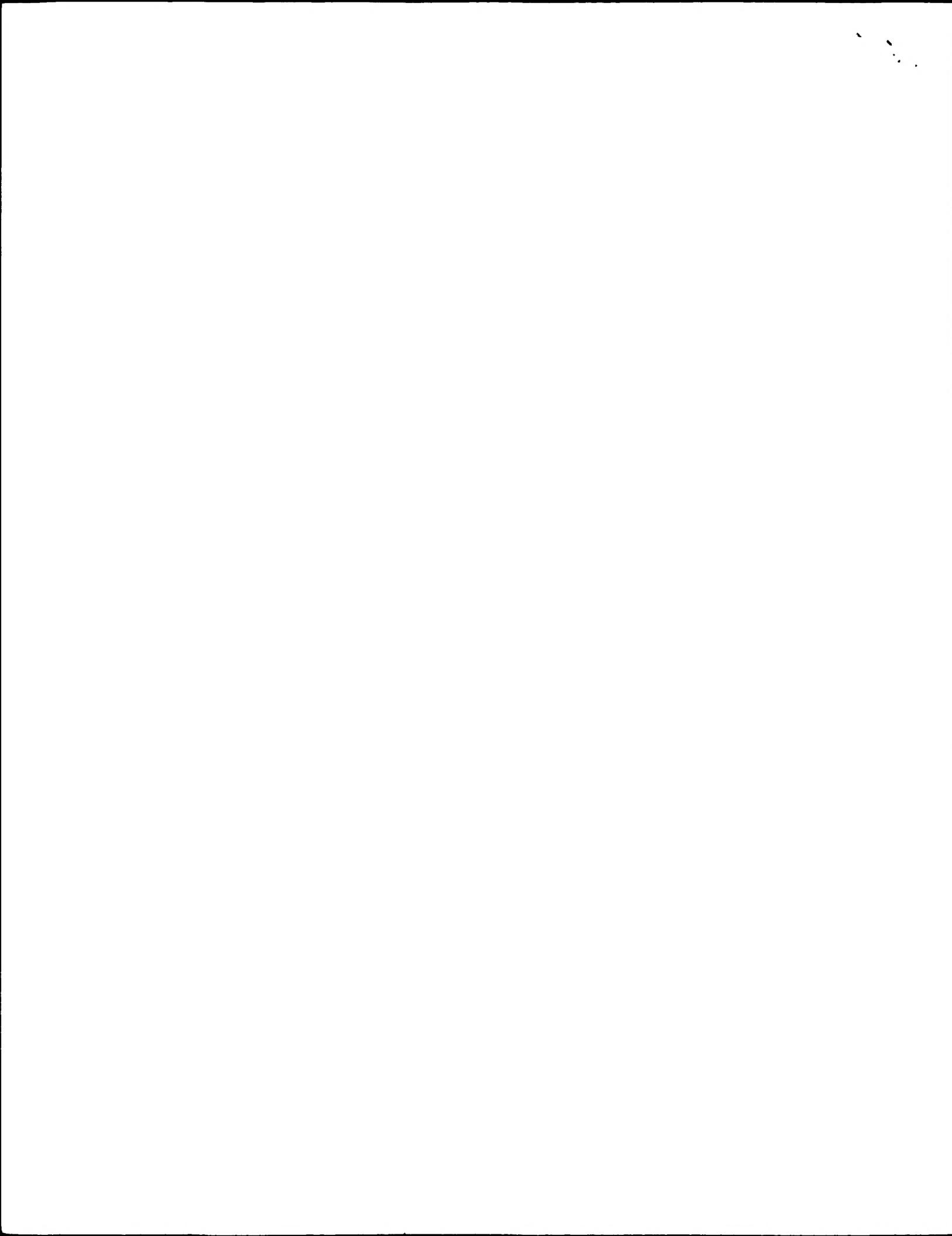
国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。
2.  発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。
3.  この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。
  - この国際出願と共に提出されたもの
  - 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの
    - しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない
    - この国際調査機関が書換えたもの
4. 発明の名称は  出願人が提出したものと承認する。
  - 次に示すように国際調査機関が作成した。

---

5. 要約は  出願人が提出したものと承認する。
  - 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
6. 要約書とともに公表される図は、  
第\_\_\_\_図とする。  出願人が示したとおりである。  なし
  - 出願人は図を示さなかった。
  - 本図は発明の特徴を一層よく表している。



**第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）**

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 7, 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、請求項7, 10は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

**第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）**

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

**追加調査手数料の異議の申立てに関する注意**

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C1<sup>6</sup> C07K14/415, 7/08, A61K38/02, 39/36, G01N33/53

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C1<sup>6</sup> C07K14/415, 7/08, A61K38/02, 39/36, G01N33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP, 8-176192, A, (明治乳業株式会社), 9.7月. 1996 (09.07.96), 特許請求の範囲及び配列表参照 (ファミリーなし)	1-6, 8-9
P, X	Mol. Immunol., Vol. 33(4/5), p451-460 (24.06.96), 特にp. 452参照	1-6, 8-9
X	JP, 8-502163, A, (イミュニティック ファーマスティカル コーポレーション), 12.3月. 1996 (12.03.96), 特許請求の範囲及び第13図CJI-26参照 & EP, 9401560, A1 & AU, 9334384, A & EP, 659214, A1 & NZ, 246806, A & AU, 9670569, A	1, 3-6, 8-9
P, A	Tokyo Jikeikai Ika Daigaku Zasshi, Vol. 111(6), p. 949-956 (15.08.96)	1-6, 8-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.09.97

国際調査報告の発送日

17.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

平山 美千恵

4H 9451

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3445



## 特許協力条約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 M1-805PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の IPEA/416)を	
国際出願番号 PCT/JP97/02031	国際出願日 (日.月.年) 12.06.97	優先日 (日.月.年)
国際特許分類 (IPC) Int.Cl° C07K14/415, A61K38/02, 39/36, G01N33/5.		
出願人 (氏名又は名称) 明治乳業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付す。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。

- この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で \_\_\_\_\_ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

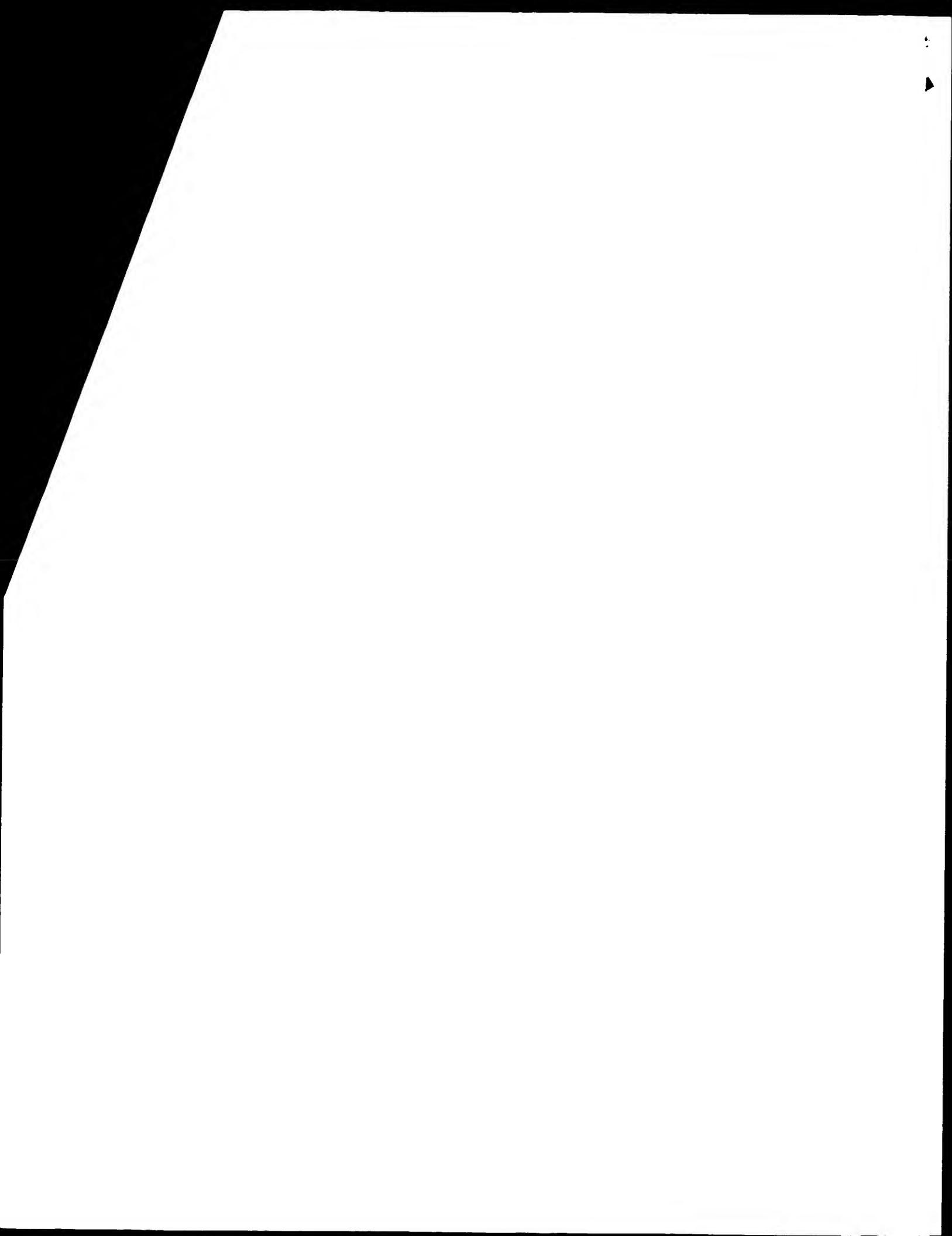
- I  国際予備審査報告の基礎
- II  優先権
- III  新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV  発明の単一性の欠如
- V  PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI  ある種の引用文献
- VII  国際出願の不備
- VIII  国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 05.01.98	国際予備審査報告を作成した日 21.07.98
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 坂崎 恵美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3445
	4H 9451

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1994年1月)

2

31-7



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。（法第6条（PCT14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とする）

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/>	明細書 第 _____	ページ、	出願時のもの
	明細書 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
	明細書 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
	明細書 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/>	請求の範囲 第 _____	項、	出願時に提出されたもの
	請求の範囲 第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
	請求の範囲 第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
	請求の範囲 第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
	請求の範囲 第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/>	図面 第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
	図面 第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
	図面 第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
	図面 第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 補正により、下記の書類が削除された。

<input type="checkbox"/>	明細書 第 _____	ページ
<input type="checkbox"/>	請求の範囲 第 _____	項
<input type="checkbox"/>	図面 第 _____	ページ/図

3.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（PCT規則70.2(c)）

4. 追加の意見（必要ならば）



## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、以下の理由により審査しない。

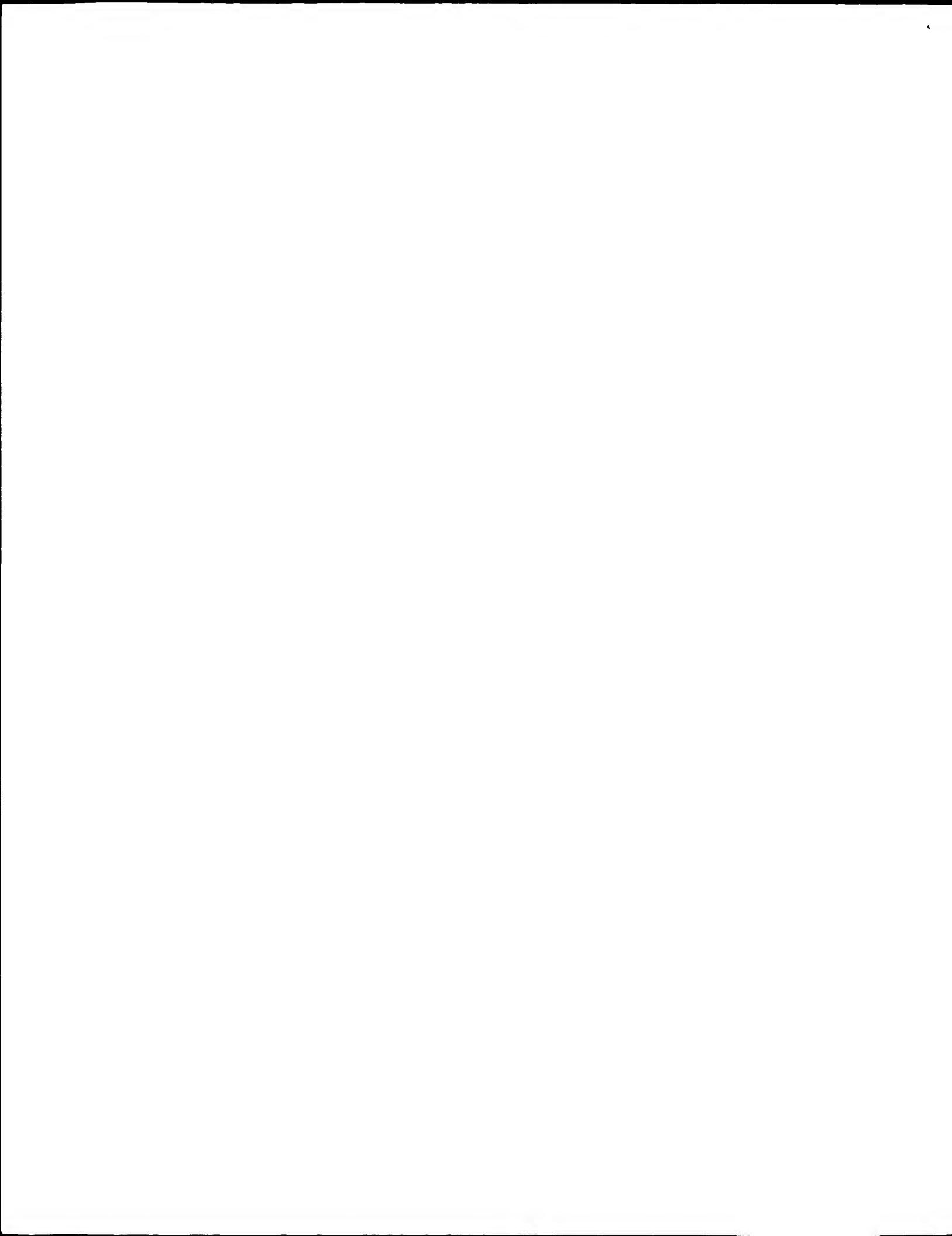
- 国際出願全体  
 請求の範囲 7, 10

理由：

- この国際出願又は請求の範囲 7, 10 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求項 7, 10 は、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT 34 条(4)(a)(i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

- 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。
- 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。
- 請求の範囲 7, 10 について、国際調査報告が作成されていない。



V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲	2	有
請求の範囲	1, 3-6, 8-9	無

進歩性 (I S)

請求の範囲	2	有
請求の範囲	1, 3-6, 8-9	無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲	1-6, 8-9	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明

国際調査報告で引用された文献1 (JP, 8-502163, A, (ミュロジック ファーマスティカル コーポレーション), 12.3月. 1996(12.03.96)) には、CJI-26で表されるペプチドが記載されている。 (図13参照)



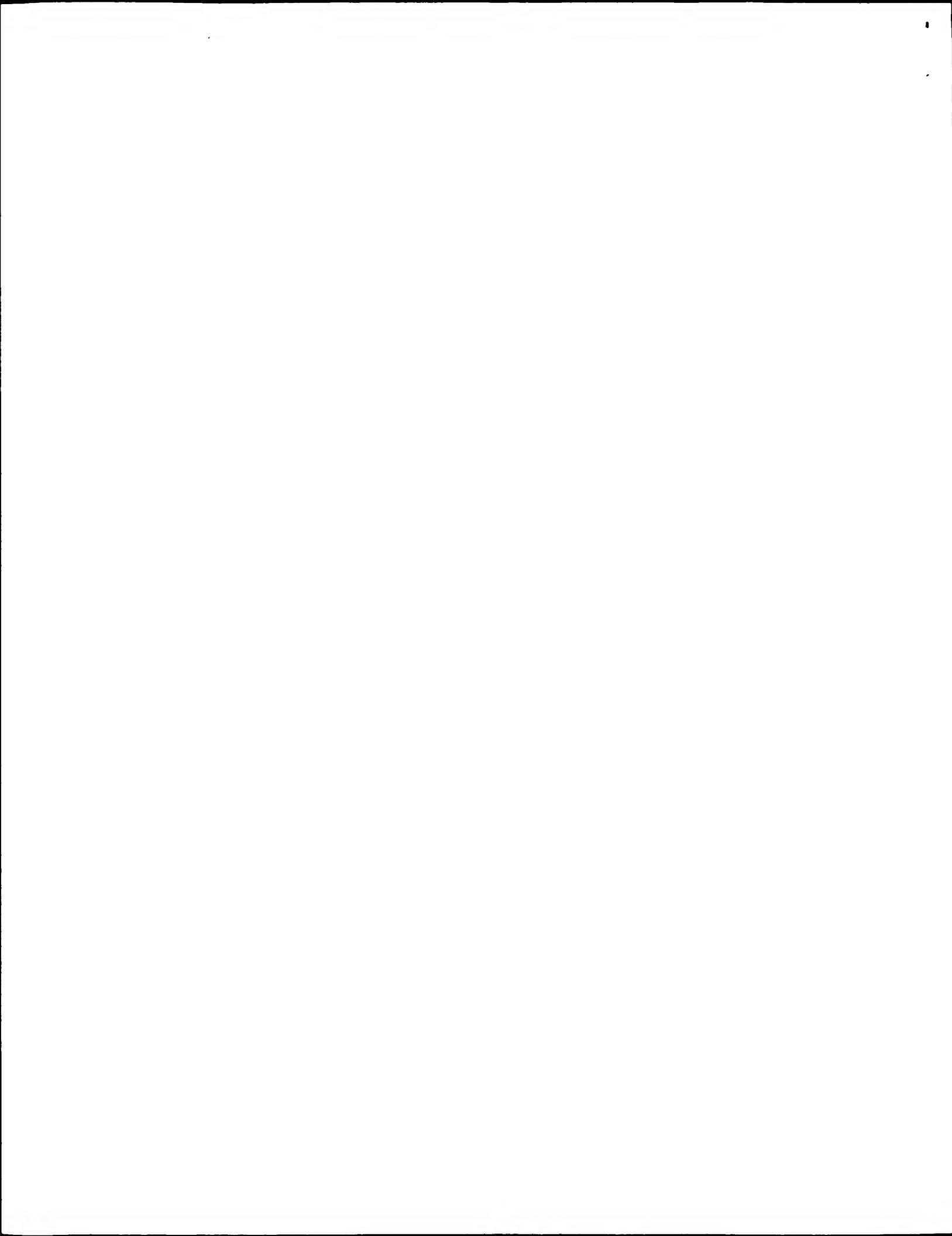
## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT 規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP, 8-176192, A 明治乳業株式会社	09. 07. 96	21. 12. 94	

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT 規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)



## 特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人

清水 初志

あて名

〒 300

茨城県土浦市卸町1-1-1

関鉄つくばビル6階

殿

PCT

国際予備審査報告の送付の通知書

(法施行規則第57条)  
〔PCT規則71.1〕発送日  
(日.月.年)

28.07.98

重要な通知

出願人又は代理人  
の書類記号

M1-805 PCT

国際出願番号

PCT/JP97/02031

国際出願日

(日.月.年) 12.06.97

優先日

(日.月.年) 14.06.96

出願人（氏名又は名称）

明治乳業株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備審査報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備審査報告（付属書類を除く）の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。

## 4. 注意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に（官庁によってはもっと遅く）所定の手続（翻訳文の提出及び国内手数料の支払い）をしなければならない（PCT39条（1））（様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照）。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。

この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

名称及びあて名 日本国特許庁（IPEA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員 特許庁長官	4H	9451
電話番号 03-3581-1101 内線 3445			



## 特許協力条約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 M1-805PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP97/02031	国際出願日 (日.月.年) 12.06.97	優先日 (日.月.年) 14.06.96
国際特許分類 (IPC) Int.Cl* C07K14/415, A61K38/02, 39/36, G01N33/53		
出願人（氏名又は名称） 明治乳業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で \_\_\_\_\_ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I  国際予備審査報告の基礎
- II  優先権
- III  新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV  発明の單一性の欠如
- V  PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI  ある種の引用文献
- VII  国際出願の不備
- VIII  国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 05.01.98	国際予備審査報告を作成した日 21.07.98
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 坂崎恵美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3445



## 国際予備審査報告

国際出願番号 PCT/JP97/02031

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願一類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とする)

 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ、	出願時のもの
明細書	第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
明細書	第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項、	出願時に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
請求の範囲	第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの

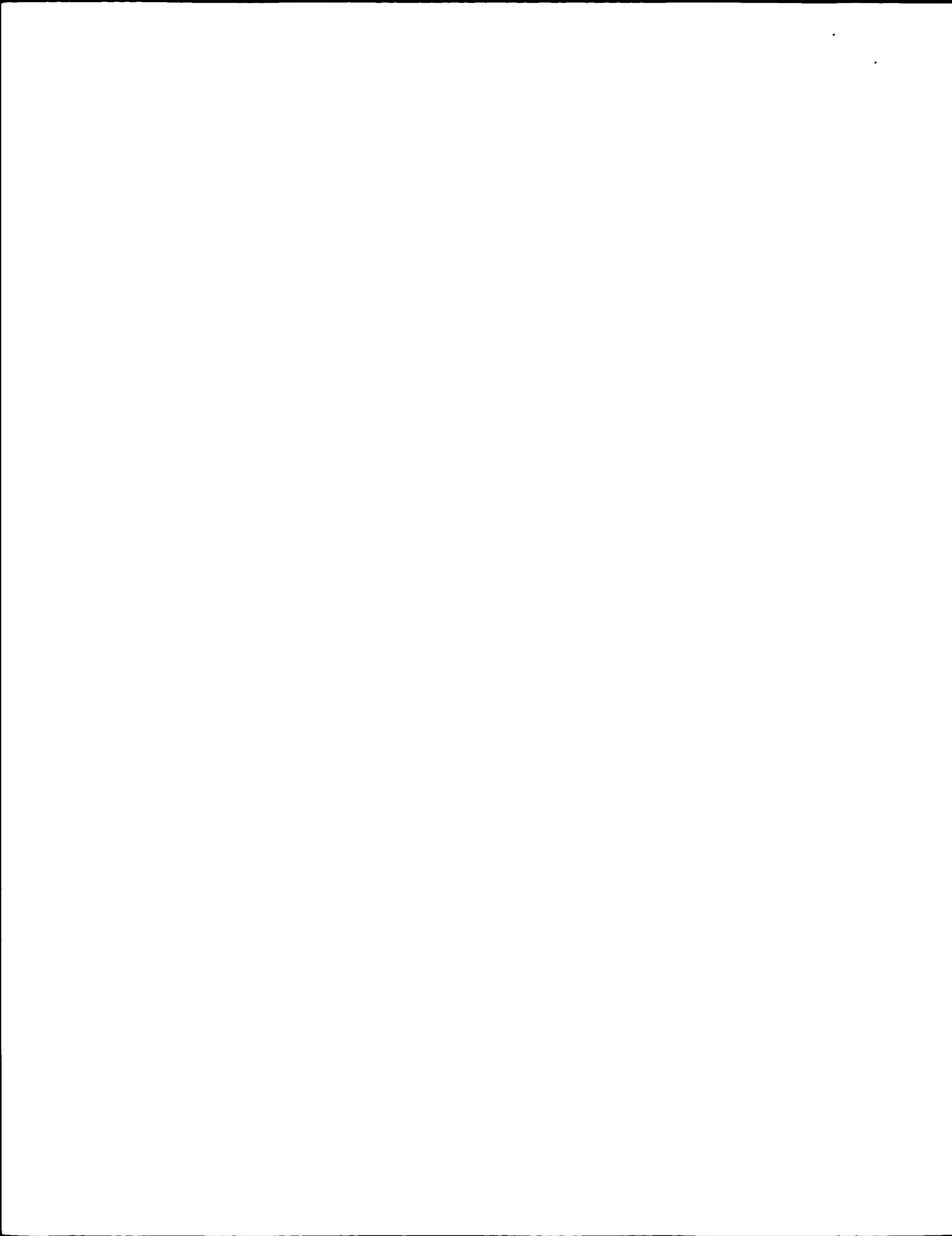
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
図面	第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 補正により、下記の書類が削除された。

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ/図

3.  この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

4. 追加の意見(必要ならば)



## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、以下の理由により審査しない。

- 国際出願全体  
 請求の範囲 7, 10

理由：

- この国際出願又は請求の範囲 7, 10 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求項 7, 10 は、治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT 34 条(4)(a)(i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

- 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。
- 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。
- 請求の範囲 7, 10 について、国際調査報告が作成されていない。



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文獻及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲	2	有
請求の範囲	1, 3-6, 8-9	無

進歩性 (I S)

請求の範囲	2	有
請求の範囲	1, 3-6, 8-9	無

産業上の利用可能性 (I A)

請求の範囲	1-6, 8-9	有
請求の範囲		無

## 2. 文獻及び説明

国際調査報告で引用された文献1 (JP, 8-502163, A, (ミュジック フーマスティカル コーポレーション), 12.3月. 1996(12.03.96)) には、CJI-26で表されるペプチドが記載されている。 (図13参照)



## VI. ある種の引用文献

## 1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日、月、年)	出願日 (日、月、年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日、月、年)
JP,8-176192,A 明治乳業株式会社	09.07.96	21.12.94	

## 2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日、月、年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日、月、年)



## 特許協力条約

E P



P C T

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 M1-805PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP97/02031	国際出願日 (日.月.年) 12.06.97	優先日 (日.月.年) 14.06.96
出願人(氏名又は名称) 明治乳業株式会社		

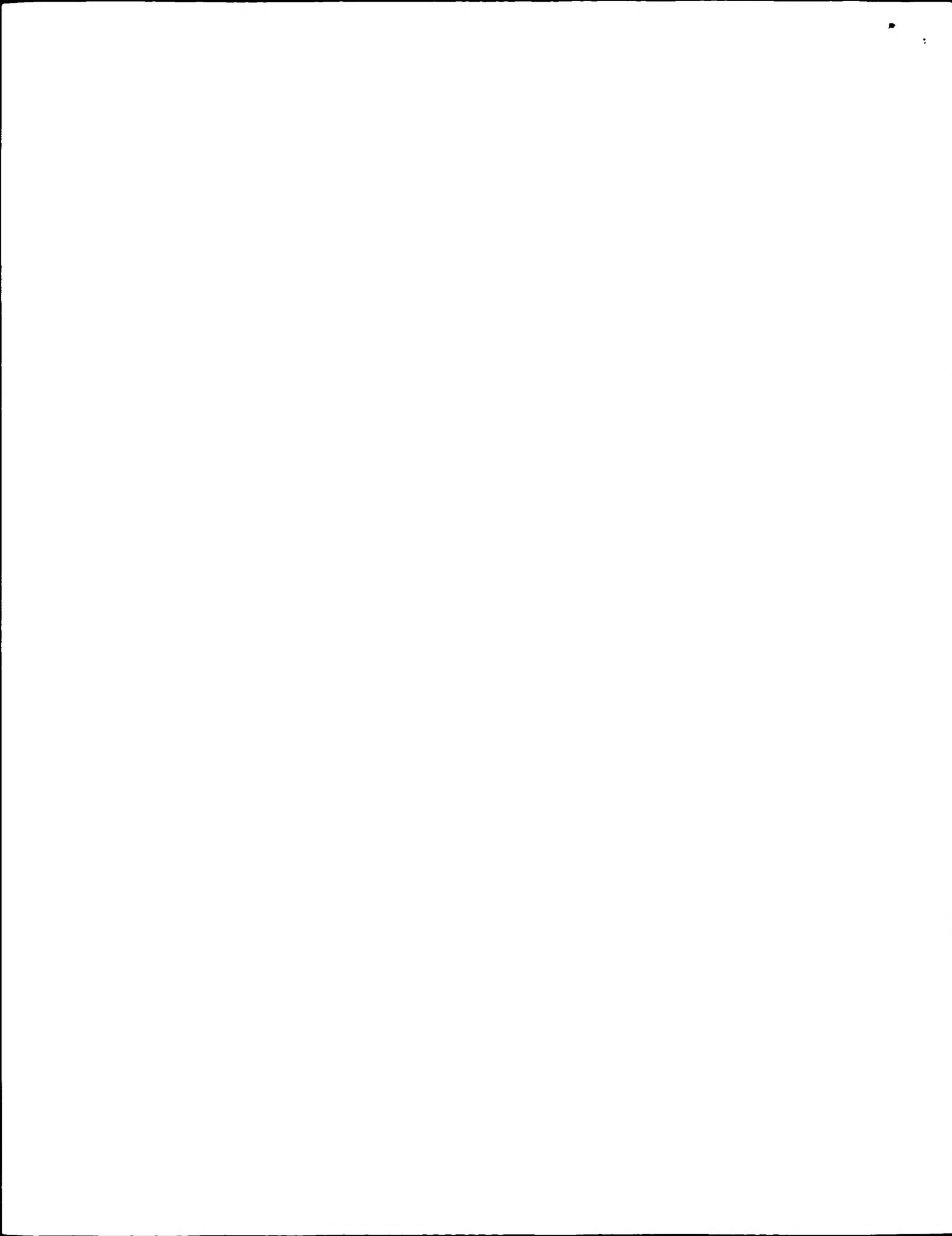
国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。 この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。
2.  発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。
3.  この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。
  - この国際出願と共に提出されたもの
  - 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの
    - しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない
  - この国際調査機関が書換えたもの
4. 発明の名称は  出願人が提出したものと承認する。
  - 次に示すように国際調査機関が作成した。

---

5. 要約は  出願人が提出したものと承認する。
  - 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。
6. 要約書とともに公表される図は、  
第\_\_\_\_図とする。  出願人が示したとおりである.  なし
  - 出願人は図を示さなかった。
  - 本図は発明の特徴を一層よく表している。



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 7, 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項7, 10は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1° C07K14/415, 7/08, A61K38/02, 39/36, G01N33/53

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1° C07K14/415, 7/08, A61K38/02, 39/36, G01N33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	JP, 8-176192, A, (明治乳業株式会社), 9.7月.1996(09.07.96), 特許請求の範囲及び配列表参照 (ファミリーなし)	1-6, 8-9
P, X	Mol. Immunol., Vol. 33(4/5), p451-460(24.06.96), 特にp. 452参照	1-6, 8-9
X	JP, 8-502163, A, (イミュニッシュ ファーマスティカル コーポレーション), 12.3月.1996(12.03.96), 特許請求の範囲及び第13図CJI-26参照 & EP, 9401560, A1 & AU, 9334384, A & EP, 659214, A1 & NZ, 246806, A & AU, 9670569, A	1, 3-6, 8-9
P, A	Tokyo Jikeikai Ika Daigaku Zasshi, Vol. 111(6), p. 949-956(15.08.96)	1-6, 8-9

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.09.97

国際調査報告の発送日

17.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

平山 美千恵

4H 9451

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3445



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M1-805PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP97/02031	International filing date (day/month/year) 12 June 1997 (12/06/97)	Priority date (day/month/year) 14 June 1996 (14/06/96)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K 14/415, A61K 38/02, 39/36, G01N 33/53		
Applicant MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 January 1998 (05/01/98)	Date of completion of this report 21 July 1998 (21/07/98)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP97/02031

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

 the international application as originally filed. the description, pages \_\_\_\_\_, as originally filed,

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,

Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,

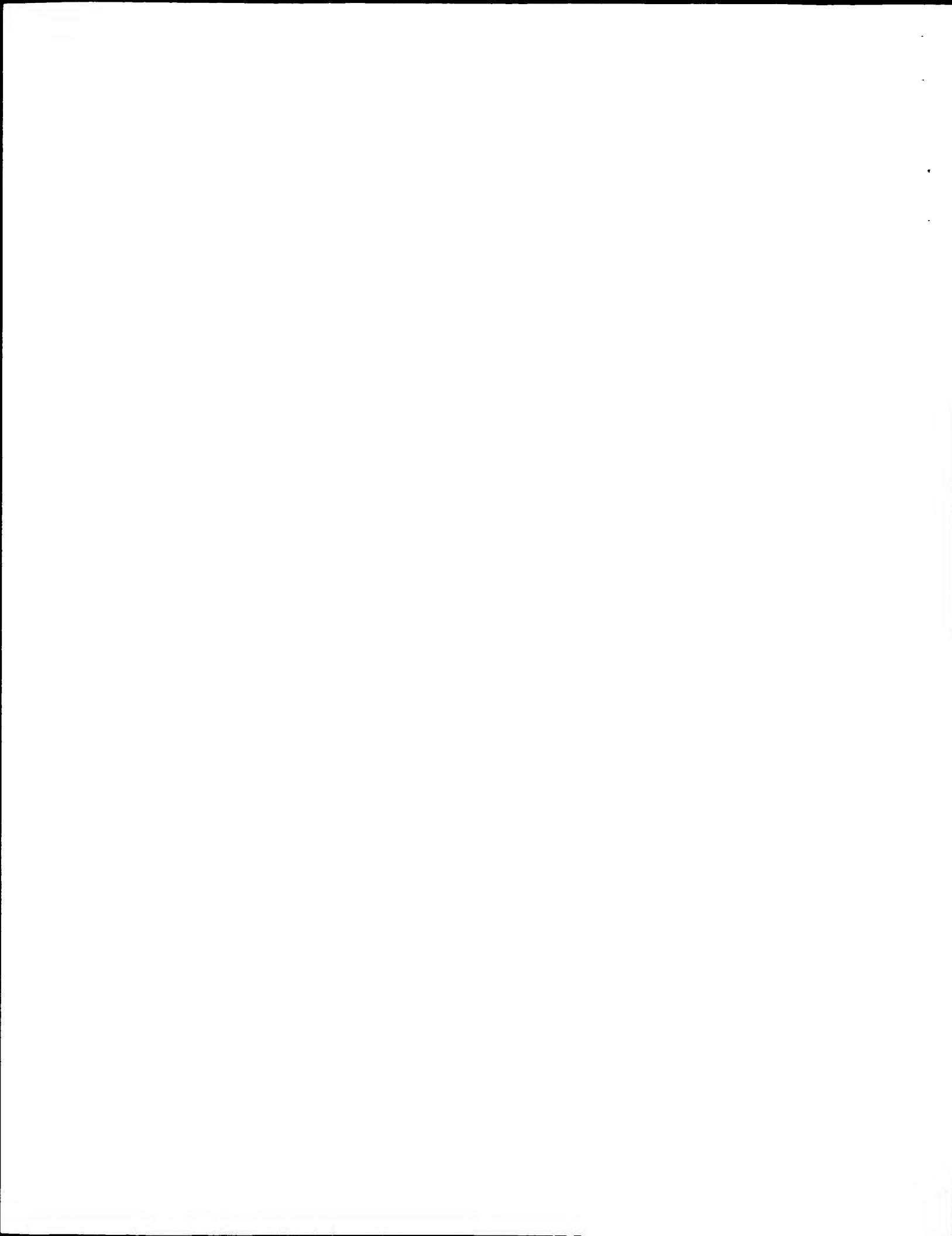
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

 the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/02031

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.
- claims Nos. 7,10

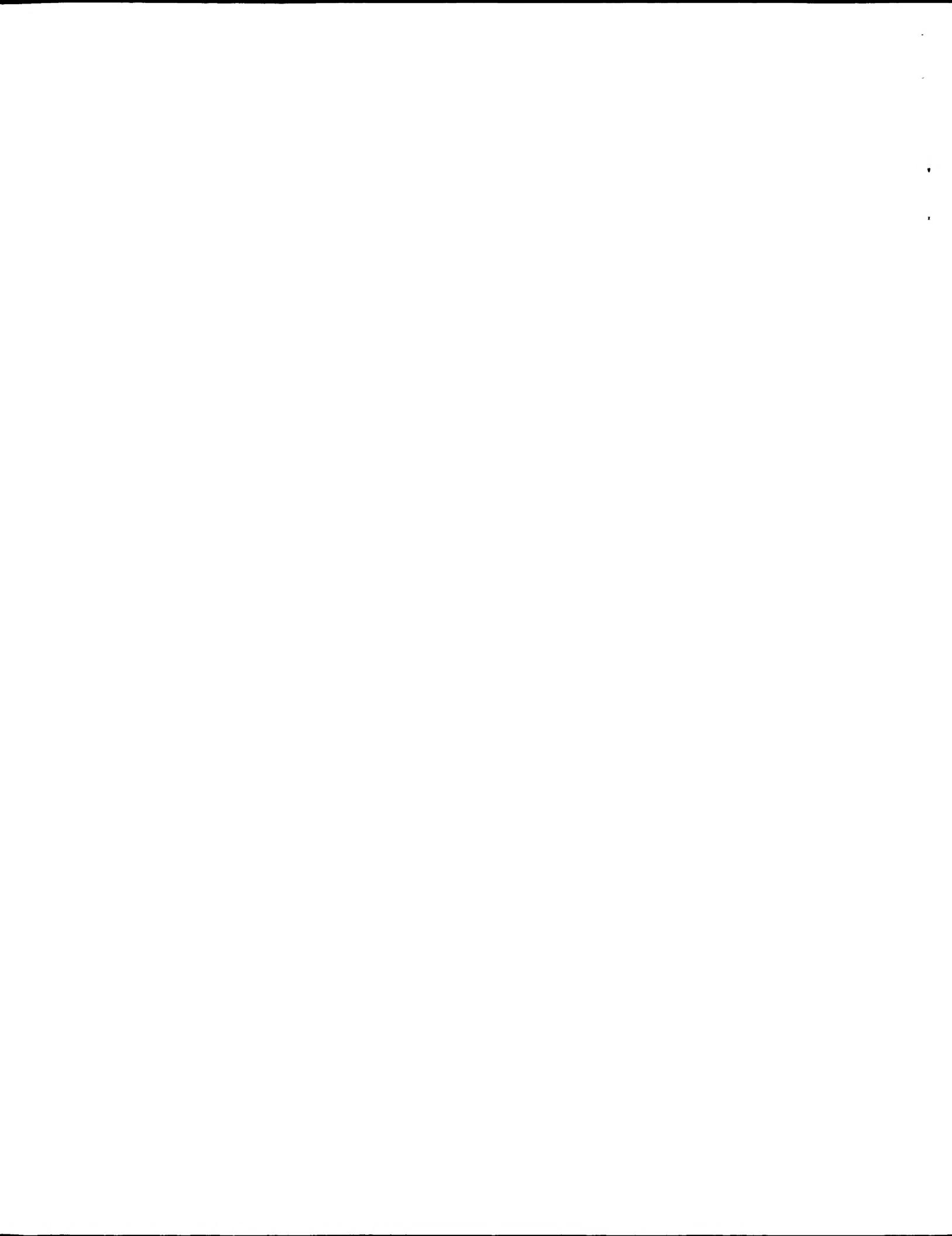
because:

- the said international application, or the said claims Nos. 7,10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of claims 7 and 10 relate to a method of treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- no international search report has been established for said claims Nos. 7,10



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP97/02031

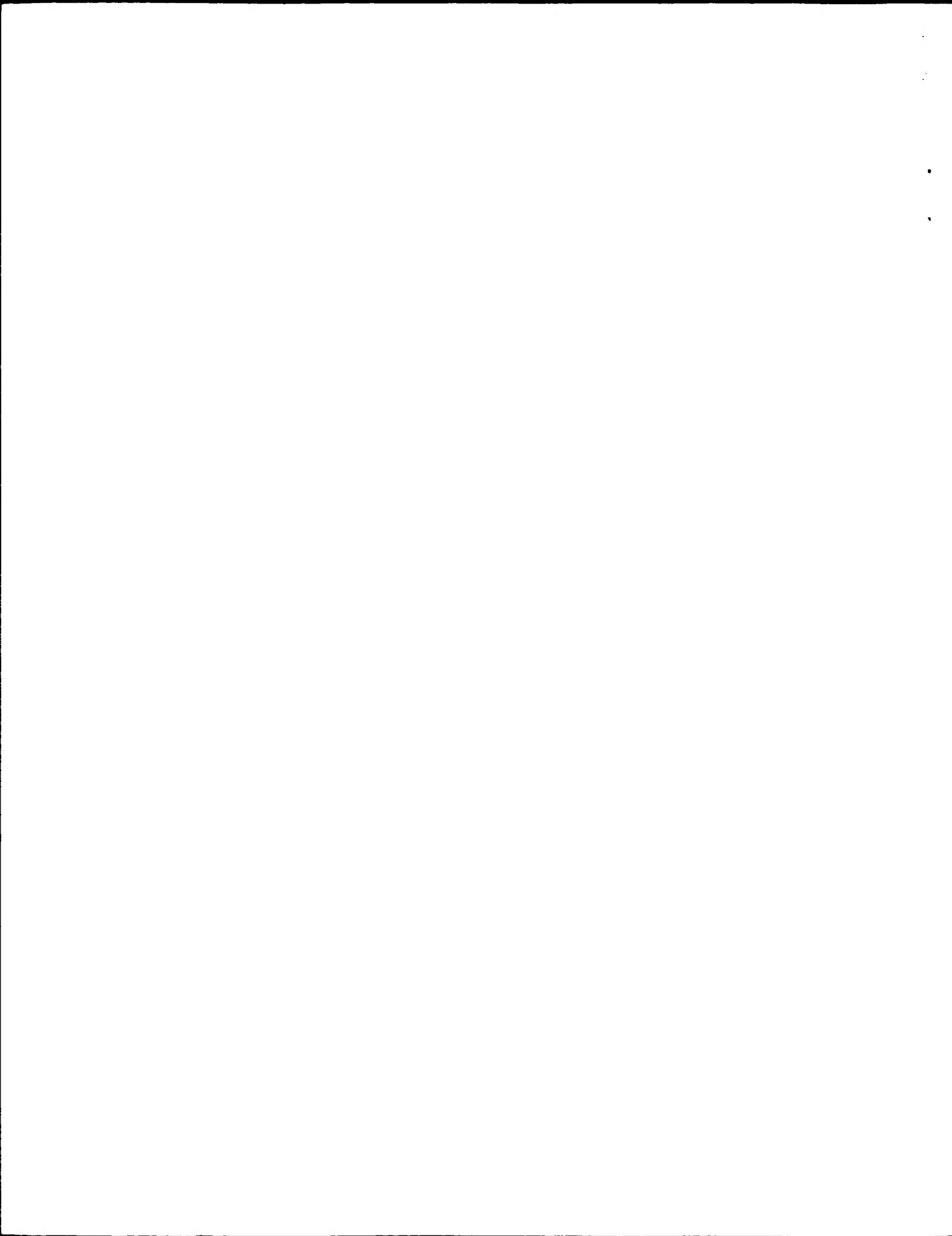
**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2	YES
	Claims	1,3-6,8-9	NO
Inventive step (IS)	Claims	2	YES
	Claims	1,3-6,8-9	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6,8-9	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Document 1 [JP, 8-502163, A (Immunologic Pharmaceutical Corp.), 12 March, 1996 (12.03.96)] cited in the ISR discloses a peptide represented by CJI-26 (see Fig. 13).



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

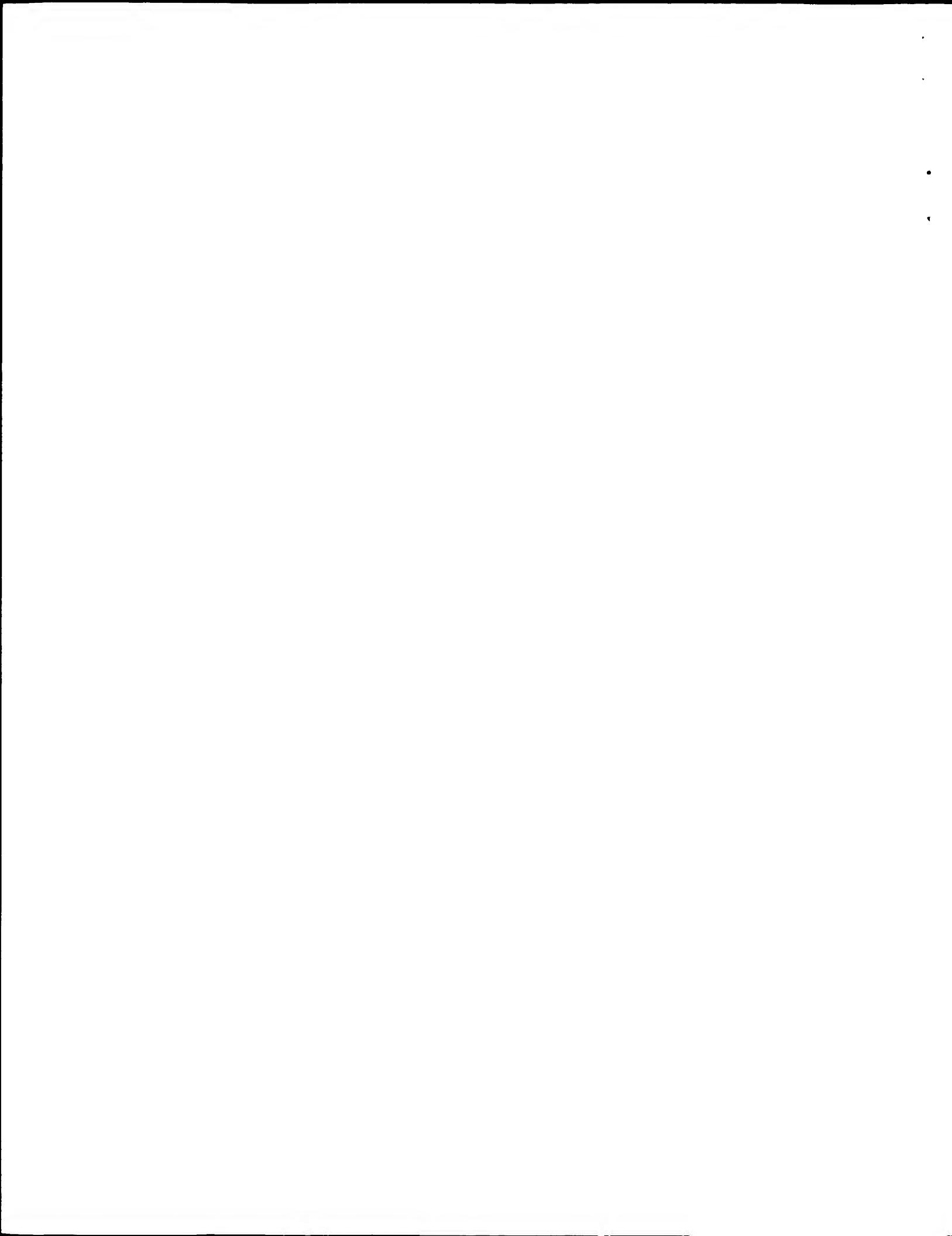
PCT/JP97/02031

**VI. Certain documents cited****1. Certain published documents (Rule 70.10)**

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
JP,8-176192,A  MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD.	09 July 1996 (09/07/96)	21 December 1994 (21/12/94)	

**2. Non-written disclosures (Rule 70.9)**

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year)
27 January 1998 (27.01.98)

<b>International application No.</b>	<b>Applicant's or agent's file reference</b>
PCT/JP97/02031	M1-805PCT
<b>International filing date</b> (day/month/year)	<b>Priority date</b> (day/month/year)
12 June 1997 (12.06.97)	14 June 1996 (14.06.96)

<b>Applicant</b>
KINO, Kohsuke et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

05 January 1998 (05.01.98)

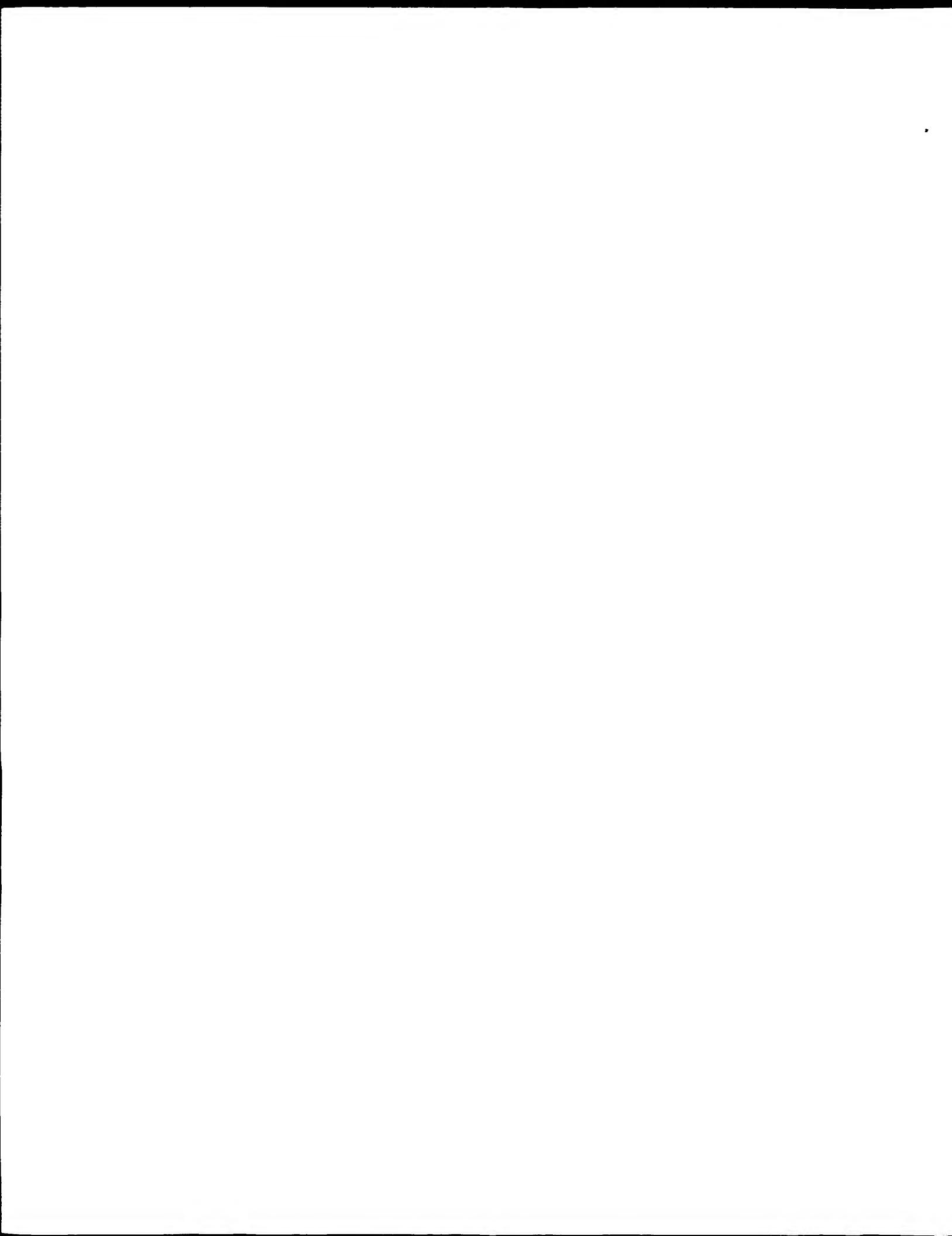
in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  K. Takeda
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
DOCUMENT TRANSMITTED

## Date of mailing (day month year)

03 December 1998 (03.12.98)

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

## International application No.

PCT/JP97/02031

## International filing date (day/month/year)

12 June 1997 (12.06.97)

## Applicant

MEIJI MILK PRODUCTS CO., LTD. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

\_\_\_\_ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

002374947

